

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CAMILLA REGINA DE SOUZA MADEIRA

INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE 5: AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA,
SEGURANÇA E TOLERABILIDADE DE MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO
DA DISFUNÇÃO ERÉTIL, E DESENVOLVIMENTO DE MÉTODO BIOANALÍTICO
POR CLAE-EM/EM PARA QUANTIFICAÇÃO EM PLASMA HUMANO

CURITIBA

2019

CAMILLA REGINA DE SOUZA MADEIRA

INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE 5: AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA,
SEGURANÇA E TOLERABILIDADE DE MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO
DA DISFUNÇÃO ERÉTIL, E DESENVOLVIMENTO DE MÉTODO BIOANALÍTICO
POR CLAE-EM/EM PARA QUANTIFICAÇÃO EM PLASMA HUMANO

Tese apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de
Doutora em Ciências Farmacêuticas, no Programa de Pós-
Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da
Saúde, da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Alan Guilherme Gonçalves
Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Angela Cristina Leal Badaró Trindade

CURITIBA

2019

Madeira, Camilla Regina de Souza

Inibidores da fosfodiesterase 5 [recurso eletrônico]: avaliação da eficácia, segurança e tolerabilidade de medicamentos para o tratamento da disfunção erétil, e desenvolvimento de método bioanalítico por CLAE-EM/EM para quantificação em plasma humano / Camilla Regina de Souza Madeira – Curitiba, 2019.

Tese (doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2019.

Orientador: Professor Dr. Alan Guilherme Gonçalves

Coorientadora: Professora Dra. Angela Cristina Leal Badaró Trindade

1. Inibidores da fosfodiesterase 5. 2. Disfunção erétil. 3. Cromatografia líquida de alta eficiência. I. Gonçalves, Alan Guilherme. II. Trindade, Angela Cristina Leal Badaró. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 615.1901

Maria da Conceição Kury da Silva CRB 9/1275



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS
FARMACÉUTICAS - 40001016042P8

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS FARMACÉUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **CAMILLA REGINA DE SOUZA MADEIRA** intitulada: **INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE 5: AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA, SEGURANÇA E TOLERABILIDADE DE MEDICAMENTOS PARA DISFUNÇÃO ERETEL, E DESENVOLVIMENTO DE MÉTODO BIOANALÍTICO POR CLAE-EM/EM PARA QUANTIFICAÇÃO EM PLASMA HUMANO**, sob orientação do Prof. Dr. ALAN GUILHERME GONÇALVES, que após terem inquirido a autora e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutor está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 20 de Setembro de 2019.

ALAN GUILHERME GONÇALVES
Presidente da Banca Examinadora

LAURO MERA DE SOUZA
Avaliador Externo (INSTITUTO PELÉ PEQUENO PRÍNCIPE)

FLAVIA LADA DEGAUT PONTES
Avaliador Interno Pós-Doc (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

HELENA HIEMISCH LOBO BORBA
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

ASTRID WIENS SOUZA
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Dedico este trabalho
À minha família

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela vida, saúde e resiliência.

Aos meus pais, pela vida e amor.

Aos meus avós, pelo amor e inspiração.

Aos meus irmãos, Fábio e Maria Eduarda, pelo amor e amizade.

Ao meu noivo, Ricardo, por seu amor e dedicação.

Ao meu primo André, minha Tia Mary e meu Tio Mário, por todo amor e acolhida.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Alan G. Gonçalves, pela parceria e ensinamentos.

À minha coorientadora, Prof.^a Dr.^a Angela C. L. B. Trindade, pelo carinho e ensinamentos.

Ao Prof. Dr. Roberto Pontarolo, pelo incentivo e ensinamentos.

Ao Prof. Dr. Fernando Fernandez, Larissa, Breno, Raquel, Wilton, Victor, Alexandre, Helena, Leticia B., Leticia L., Arli, Vinicius, Aline e Renata, pelo auxílio no desenvolvimento do trabalho.

Às minhas amigas e mentoras, Fernanda S. Tonin e Mariana F. Millan, por todo auxílio, incentivo e carinho. Vocês foram essenciais para elaboração desse trabalho. Obrigada por entenderem a distância, minha vida profissional e minhas limitações.

À Buschle e Lepper, em especial ao meu gerente Salvelino A. Nunes, pelas concessões e incentivo.

“Talvez não tenhamos conseguido fazer o melhor,
mas lutamos para que o melhor fosse feito.
Não somos o que deveríamos ser, não somos o que iremos ser.
Mas, graças a Deus, não somos o que éramos”.
(Martin Luther King)

RESUMO

Os inibidores da fosfodiesterase 5 (iPDE5) são considerados como terapia de primeira linha para homens com disfunção erétil (DE). Entretanto, tais fármacos são análogos e possuem como diferença terapêutica os parâmetros farmacocinéticos. Além do perfil de eficácia, a definição da melhor intervenção deve ser pautada no perfil de segurança. Para tal, esse trabalho teve como objetivo avaliar os ensaios clínicos randomizados que analisaram a eficácia e/ou segurança dos iPDE5, estabelecendo a melhor e a pior terapia (avaliação risco-benefício). Além disso, teve como objetivo desenvolver e validar um novo método bioanalítico para a quantificação simultânea dos iPDE5. A sildenafil (25 ou 50 mg), seguida da tadalafila, apresentaram bons perfis de eficácia e segurança, com algumas diferenças no início e duração dos efeitos. Logo, devem ser as primeiras opções terapêuticas para DE. O uso de avanafil, lodenafil e mirodenafil dificilmente se justifica, dada a falta de eficácia expressiva ou altas taxas de eventos adversos. Considerando o cenário pós prescrição, a monitorização terapêutica dos iPDE5 é interessante, a fim de minimizar a insegurança e otimizar a eficácia através da adesão terapêutica e do ajuste de dose de acordo com as necessidades de cada paciente. Nesse sentido, vários métodos bioanalíticos foram desenvolvidos com o objetivo de quantificar e monitorar esses medicamentos. É importante mencionar que nenhum dos métodos atuais é capaz de analisar simultaneamente todos os iPDE5. O método CLAE-EM/EM envolveu o modo positivo de ionização e o uso da coluna Xbridge C18 (5 μ m x 2,1 x 100 mm) a 40 °C. A separação foi alcançada com um gradiente de água e acetonitrila (ambos adicionados de ácido fórmico e formiato de amônio), fluxo de 200 μ L/min e volume de injeção foi de 10 μ L. O método demonstrou-se sensível, seletivo, linear, preciso, exato e isento de efeito residual e de efeito matriz.

Palavras-chave: inibidores da fosfodiesterase 5, disfunção erétil, CLAE-EM/EM.

ABSTRACT

Phosphodiesterase inhibitors (iPDE5) are considered the first line therapy for erectile dysfunction. All iPDE5 available in the market are structurally related and their main differences relate to their pharmacokinetic parameters. In order to elect the most appropriate iPDE5 for clinical practice, efficacy and safety of such pharmaceuticals should first be taken into consideration. In this way, the present work aimed the evaluation of the randomized clinical trials, which studied the efficacy and/or safety of the iPDE5s, in comparison to placebo or other iPDE5s, establishing the best and worst therapy. Also, this work was devoted to the development and validation of a new bioanalytical method, based on HPLC-MS/MS, for the simultaneous quantification of six, out of all seven commercially available iPDE5. Sildenafil (25 or 50 mg), followed by tadalafil, showed appropriate profiles of efficacy and safety, having differences in effect beginning and duration. Therefore, sildenafil and tadalafil could be considered the first choices for erectile dysfunction therapy. On the other hand, the utilization of avanafil, lodenafil and mirodenafil are hardly justified, due to the lack of efficacy or high level of adverse effects. Considering the post prescription scenario, the monitoring of the iPDE5 therapy can contribute in minimizing problems related to safety and efficacy, contributing in therapy compliance and in dose customization. For this purpose, several bioanalytical methods have been developed with the objective of quantifying and monitoring such medicines. It is important to mention that none of the current methods is capable of simultaneously analyzing all iPDE5. Such method involved the positive-ion mode of ionization, with the chromatography being performed with an Xbridge C18 column (5 μ m x 2.1 x 100 mm) at 40 °C. Chromatographic separation was achieved with water-acetonitrile gradient (added of formic acid and ammonium formate), 200 μ L/min flux and a injection volume of 10 μ L. Based on the validation results, the present method was considered sensitive, selective, linear, precise, accurate and free of matrix residual effects..

Keywords: Phosphodiesterase inhibitors (iPDE5), erectile dysfunction, HPLC-MS/MS.

LISTA DE EQUAÇÕES

EQUAÇÃO 1.....	62
EQUAÇÃO 2.....	62
EQUAÇÃO 3.....	63

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	ESTRUTURA DO PÊNIS.....	28
FIGURA 2	MECANISMO DA EREÇÃO PENIANA.....	29
FIGURA 3	ESTRUTURA QUÍMICA DA SILDENAFILA.....	44
FIGURA 4	ESTRUTURA QUÍMICA DA TADALAFILA.....	46
FIGURA 5	ESTRUTURA QUÍMICA DA VARDENAFILA.....	47
FIGURA 6	ESTRUTURA QUÍMICA DA AVANAFILA.....	48
FIGURA 7	ESTRUTURA QUÍMICA DO CARBONATO DE LODENAFILA.....	49
FIGURA 8	ESTRUTURA QUÍMICA DA UDENAFILA.....	50
FIGURA 9	ESTRUTURA QUÍMICA DA MIRODENAFILA.....	51
FIGURA 10	O PROCESSO COMUM DE REVISÃO CONDUZIDO PARA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS PRIMÁRIOS.....	69
FIGURA 11	FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE SELEÇÃO DE ARTIGOS (FLOWCHART PRISMA).....	76
FIGURA 12	AVALIAÇÃO GLOBAL DO RISCO DE VIÉS PELA FERRAMENTA COCHRANE.....	78
FIGURA 13	GRÁFICO DE FLORESTA DA EFICÁCIA PARA OS iPDE5 EM DIFERENTES DOSAGENS.....	79
FIGURA 14	DIAGRAMA DA REDE DE EFICÁCIA.....	80
FIGURA 15	GRÁFICO DE FLORESTA DE SEGURANÇA PARA OS iPDE5 EM DIFERENTES DOSAGENS.....	82
FIGURA 16	DIAGRAMA DA REDE DE SEGURANÇA GERAL ATRAVÉS DE EA RELACIONADOS À MEDICAÇÃO PARA OS iPDE5 EM DIFERENTES DOSAGENS.....	83
FIGURA 17	ANÁLISE DE CONSISTÊNCIA DE IIEF (AZUL) E EA RELACIONADO À MEDICAÇÃO (AMARELO).....	85
FIGURA 18	RANKING DE CLASSIFICAÇÃO COM BASE NA SUPERFÍCIE SOB A ANÁLISE CUMULATIVA DA CURVA DE CLASSIFICAÇÃO (SUCRA) - VALORES DE EFICÁCIA GLOBAL (IIEF) E SEGURANÇA GERAL (AE RELACIONADA À MEDICAÇÃO).....	86
FIGURA 19	RANKING DE CLASSIFICAÇÃO DA ANÁLISE MULTICRITÉRIO ESTOCÁSTICA DE ACEITABILIDADE. CADA INTERVENÇÃO TEM UMA PROBABILIDADE DE SER O MELHOR TRATAMENTO (CLASSIFICAÇÃO 1) OU O PIOR TRATAMENTO (CLASSIFICAÇÃO 18) CONSIDERANDO SEUS BENEFÍCIOS (AUMENTO DA	

	PONTUAÇÃO NO QUESTIONÁRIO IIEF) E RISCOS (EA RELACIONADOS À MEDICAÇÃO).....	90
FIGURA 20	RANKING DE CLASSIFICAÇÃO DA ANÁLISE MULTICRITÉRIO ESTOCÁSTICA DE ACEITABILIDADE. CADA INTERVENÇÃO TEM UMA PROBABILIDADE DE SER O MELHOR TRATAMENTO (CLASSIFICAÇÃO 1) OU O PIOR TRATAMENTO (CLASSIFICAÇÃO 15) CONSIDERANDO SEUS BENEFÍCIOS (AUMENTO DA PONTUAÇÃO NO QUESTIONÁRIO IIEF) E RISCOS (MEDICAMENTOS RELACIONADOS À EA, DESCONTINUAÇÃO POR EA, DESCONTINUIDADE POR INEFICÁCIA).....	91
FIGURA 21	RANKING DE CLASSIFICAÇÃO DA ANÁLISE MULTICRITÉRIO ESTOCÁSTICA DE ACEITABILIDADE. CADA INTERVENÇÃO TEM PROBABILIDADE DE SER O MELHOR TRATAMENTO (CLASSIFICAÇÃO 1) OU PIOR TRATAMENTO (CLASSIFICAÇÃO 13) CONSIDERANDO SEUS BENEFÍCIOS (AUMENTO DA PONTUAÇÃO NO QUESTIONÁRIO IIEF) E RISCOS (CEFALEIA, RUBOR, CONGESTÃO NASAL E DISTÚRBIOS VISUAIS).....	92
FIGURA 22	ESPECTRO DE MASSAS EXTRAÍDO DOS ANALITOS - ÍONS MOLECULARES.....	117
FIGURA 23	ESPECTRO DE MASSAS DOS FRAGMENTOS DOS ÍONS MOLECULARES DA VARDENAFILA.....	118
FIGURA 24	ESPECTRO DE MASSAS DOS FRAGMENTOS DOS ÍONS MOLECULARES DA AVANAFILA.....	118
FIGURA 25	ESPECTRO DE MASSAS DOS FRAGMENTOS DOS ÍONS MOLECULARES DA SILDENAFILA.....	119
FIGURA 26	ESPECTRO DE MASSAS DOS FRAGMENTOS DOS ÍONS MOLECULARES DA UDENAFILA.....	119
FIGURA 27	ESPECTRO DE MASSAS DOS FRAGMENTOS DOS ÍONS MOLECULARES DA TADALAFILA.....	120
FIGURA 28	FIGURA 28 - ESPECTRO DE MASSAS DOS FRAGMENTOS DOS ÍONS MOLECULARES DA LODENAFILA.....	120
FIGURA 29	CROMATOGRAMA OBTIDO DA AMOSTRA DE PLASMA FORTIFICADA COM OS FÁRMACOS E DO PI.....	124
FIGURA 30	SOBREPOSIÇÃO DOS CROMATOGRAMAS OBTIDOS DE AMOSTRAS DE PLASMA BRANCO NORMAL, HEMOLISADO E LIPÊMICO.....	127
FIGURA 31	CURVA DE CALIBRAÇÃO DO 1º DIA.....	129

FIGURA 32	CURVA DE CALIBRAÇÃO DO 2º DIA.....	130
FIGURA 33	CURVA DE CALIBRAÇÃO DO 3º DIA.....	131
FIGURA 34	CROMATOGRAMAS OBTIDOS PARA AVALIAÇÃO DO EFEITO RESIDUAL DOS FÁRMACOS E PI, SENDO (i) AMOSTRA BRANCO 1 PROCESSADA COM A CONCENTRAÇÃO DO LSQ, (ii) AMOSTRA BRANCO 1 PROCESSADA COM A CONCENTRAÇÃO DO LSQ, (ii) AMOSTRA PROCESSADA COM A CONCENTRAÇÃO DO LIQ....	137

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	DOMÍNIOS E QUESTÕES DO QUESTIONÁRIO IIEF.....	35
TABELA 2	AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA ATRAVÉS DOS DOMÍNIOS, PONTUAÇÃO E QUESTÕES DO QUESTIONÁRIO IIEF.....	38
TABELA 3	PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS DOS IPDE5.....	40
TABELA 4	RESULTADOS DO SUCRA (PORCENTAGENS) PARA CADA FÁRMACO EM TODOS OS DESFECHOS AVALIADOS.....	88
TABELA 5	RELAÇÃO DOS PADRÕES UTILIZADOS PARA DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DO MÉTODO BIOANALÍTICO.....	101
TABELA 6	CONCENTRAÇÃO DAS SOLUÇÕES - ESTOQUE (SE) e TRABALHO (STB).....	103
TABELA 7	NÍVEIS DE CONCENTRAÇÃO DOS ANALITOS NA CURVA DE CALIBRAÇÃO.....	109
TABELA 8	NÍVEIS DE CONCENTRAÇÃO DAS AMOSTRAS DE CONTROLE DE QUALIDADE.....	110
TABELA 9	ÍONS MOLECULARES, TRANSIÇÕES MONITORADAS E PARÂMETROS AJUSTADOS NO ESPECTRÔMETRO DE MASSAS PARA O MONITORAMENTO EM PLASMA DOS FÁRMACOS E PADRÃO INTERNO (PI).....	121
TABELA 10	GRADIENTE ESTABELECIDO PARA EXTRAÇÃO DOS ANALITOS.....	123
TABELA 11	RECUPERAÇÃO DOS ANALITOS EM PLASMA HUMANO UTILIZANDO DIFERENTES TÉCNICAS DE EXTRAÇÃO E SOLVENTES EXTRATORES.....	125
TABELA 12	SELETIVIDADE DOS ANALITOS EM PLASMA HUMANO.....	126
TABELA 13	VALORES DE PRECISÃO E EXATIDÃO OBTIDOS EM CADA NÍVEL DE CONCENTRAÇÃO DA CURVA DE CALIBRAÇÃO DA AVANAFILA.....	132
TABELA 14	VALORES DE PRECISÃO E EXATIDÃO OBTIDOS EM CADA NÍVEL DE CONCENTRAÇÃO DA CURVA DE CALIBRAÇÃO DA LODENAFILA.....	132
TABELA 15	VALORES DE PRECISÃO E EXATIDÃO OBTIDOS EM CADA NÍVEL DE CONCENTRAÇÃO DA CURVA DE CALIBRAÇÃO DA SILDENAFILA.....	132

TABELA 16	VALORES DE PRECISÃO E EXATIDÃO OBTIDOS EM CADA NÍVEL DE CONCENTRAÇÃO DA CURVA DE CALIBRAÇÃO DA TADALAFILA.....	133
TABELA 17	VALORES DE PRECISÃO E EXATIDÃO OBTIDOS EM CADA NÍVEL DE CONCENTRAÇÃO DA CURVA DE CALIBRAÇÃO DA UDENAFILA.....	133
TABELA 18	VALORES DE PRECISÃO E EXATIDÃO OBTIDOS EM CADA NÍVEL DE CONCENTRAÇÃO DA CURVA DE CALIBRAÇÃO DA VARDENAFILA.....	133
TABELA 19	RESULTADOS DE PRECISÃO E EXATIDÃO OBTIDOS POR MEIO DO MÉTODO DESENVOLVIDO POR CLAE-EM/EM, EM AMOSTRAS DE PLASMA.....	135
TABELA 20	RESULTADOS DAS RESPOSTAS DO LIQ, BRANCOS E LSQ.....	136
TABELA 21	RESULTADO DAS ANÁLISES DE EFEITO MATRIZ.....	138
TABELA 22	RESULTADO DO TESTE DE RECUPERAÇÃO.....	139
TABELA 23	RESULTADO DO TESTE DE ESTABILIDADE EM SOLUÇÃO.....	140
TABELA 24	RESULTADO DA ESTABILIDADE DOS ANALITOS E DO PI EM PLASMA NAS DIFERENTES CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO.....	141

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AF	Ácido fórmico
AFA	Amostras fortificadas anteriormente à extração
AFP	Amostras fortificadas posteriormente à extração
BPN	Amostra branco plasma normal
BPZ	Amostra branco plasma zero
CL	Cromatografia líquida
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
CQ	Controle de qualidade
CQA	Controle de qualidade de alta concentração
CQB	Controle de qualidade de baixa concentração
CQD	Controle de qualidade de diluição
CQM	Controle de qualidade de média concentração
CV	Coeficiente de variação
DE	Disfunção erétil
DPR	Desvio padrão relativo
EA	Eventos adversos
ECRs	Ensaio clínicos randomizados
EM	Espectrometria de massas
EMA	European Medicines Agency
EM/EM	Espectrometria de massas sequencial
EPR	Erro padrão relativo
ESI	Ionização por Electrospray
FA	Formiato de amônio
FDA	Food and Drug Administration
FMN	Fator de matriz normalizado
GC	Guanilato ciclase
GMPc	Monofosfato de guanosina cíclico
HILIC	Cromatografia líquida com interação hidrofílica
iPDE5	Inibidor da enzima fosfodiesterase 5

LIQ	Limite inferior de quantificação
LL	Extração líquido-líquido
<i>m/z</i>	Relação massa/carga
NANC	Não-adrenérgica e não-colinérgica
ON	Óxido nítrico
ON-GMPc	Óxido nítrico e monofosfato de guanosina cíclico
PDE	Enzima fosfodiesterase
PDE5	Enzima fosfodiesterase 5
PI	Padrão interno
PP	Extração por precipitação de proteínas
R	Coeficiente de correlação linear
RPM	Rotações por minuto
SQR	Substância química de referência
S/R	Relação sinal-ruído
USP	United States Pharmacopoeia
v/v	Volume/volume

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
2 OBJETIVO	23
2.1 OBJETIVO GERAL	23
3 REVISÃO DA LITERATURA	24
3.1 DISFUNÇÃO ERÉTIL (DE)	24
3.1.1 Definição e Epidemiologia	24
3.1.2 Fisiopatologia	28
3.1.3 Avaliação e diagnóstico	31
3.1.4 Tratamento	38
3.1.5 Inibidores da fosfodiesterase 5	39
3.1.5.1 Sildenafil	44
3.1.5.2 Tadalafila	45
3.1.5.3 Vardenafila	47
3.1.5.4 Avanafila	48
3.1.5.5 Carbonato de Lodenafila	49
3.1.5.6 Udenafila	50
3.1.5.7 Mirodenafila	51
3.2 Revisão Sistemática e Meta-análise	51
3.3 Identificação e quantificação de ipde5 em plasma	53
3.3.1 Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas	55
3.3.2 Validação de métodos bioanalíticos	58
3.3.2.1 Limite inferior de quantificação	59
3.3.2.2 Seletividade	59
3.3.2.3 Curva de Calibração	59
3.3.2.4 Controles de qualidade (CQ)	60
3.3.2.5 Precisão e Exatidão	61
3.3.2.6 Recuperação	62
3.3.2.7 Efeito matriz	63
3.3.2.8 Efeito residual	64
3.3.2.9 Estabilidade	64

3.3.2.9.1 Estabilidade dos analitos e padrão interno em matriz biológica	64
3.3.2.9.2 Estabilidade dos analitos e padrão interno em solução	65
CAPÍTULO 1 - AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA, SEGURANÇA E	67
TOLERABILIDADE DOS MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO	
DA DISFUNÇÃO ERÉTIL (iPDE5)	
4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	68
5 MATERIAL E MÉTODOS	69
5.1 REVISÃO SISTEMÁTICA	69
5.1.1 Critérios de Inclusão	70
5.1.2 Critérios de Exclusão	72
5.2 Análise da qualidade metodológica e risco de viés	72
5.3 Análises estatísticas	73
5.4 Análise de decisão multicritério	74
6 RESULTADOS	76
6.1 REVISÃO SISTEMÁTICA	76
6.2 Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés	77
6.3 Meta-análises	78
6.3.1 Meta-análises de eficácia	79
6.3.2 Meta-análises de segurança e tolerabilidade	81
6.4 Análise de decisão multicritério	89
7 DISCUSSÃO	93
8 CONCLUSÃO	98
CAPÍTULO 2 – DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DO MÉTODO	99
ANALÍTICO	
9 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	100
10 MATERIAL E MÉTODOS	101
10.1 Obtenção dos solventes e padrões analíticos	101
10.2 Equipamentos e consumíveis	102
10.3 Obtenção de plasma	102
10.4 Preparo das soluções	103
10.4.1 Preparo das soluções estoque	103
10.4.2 Preparação das soluções de trabalho	103
10.4.3 Preparação do Mix	104

10.5 Otimização dos parâmetros do espectrômetro de massas	104
10.6 Otimização da cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas	105
10.7 Procedimento de extração dos analitos do plasma	106
10.7.1 Amostras fortificadas anteriormente à extração (AFA)	106
10.7.2 Amostras fortificadas posteriormente à extração (AFP)	107
10.8 Preparo das amostras para desenvolvimento e validação do método	107
10.9 Validação do método analítico	108
10.9.1 Limite Inferior de Quantificação	108
10.9.2 Seletividade	108
10.9.3 Curva de calibração	109
10.9.4 Amostras de Controle de Qualidade (CQ)	110
10.9.5 Precisão e Exatidão	111
10.9.6 Efeito Residual (<i>carryover</i>)	111
10.9.7 Efeito Matriz	112
10.9.8 Recuperação	112
10.9.9 Estabilidade das amostras fortificadas	113
10.9.9.1 Estabilidade após Ciclos de Congelamento e Descongelamento	113
10.9.9.2 Estabilidade de Curta Duração	114
10.9.9.3 Estabilidade de Longa Duração	114
10.9.9.4 Estabilidade Pós-processamento	114
10.9.9.5 Estabilidade das Soluções – Estoque e Trabalho	114
11 RESULTADOS E DISCUSSÃO	116
11.1 SELEÇÃO DO PADRÃO INTERNO	116
11.2 Otimização dos parâmetros do espectrometro de massas	116
11.3 Otimização de parâmetros da cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas	122
11.4 Procedimento de extração dos fármacos do plasma branco fortificado	124
11.5 Validação do método	126
11.5.1 Seletividade	126
11.5.2 Limite Inferior de Quantificação	128
11.5.3 Curva de Calibração	128

11.5.4 Precisão e Exatidão	134
11.5.6 Efeito Residual (<i>Carryover</i>)	136
11.5.7 Efeito Matriz	137
11.5.8 Recuperação	138
11.5.9 Estabilidade das soluções – Estoque e Trabalho	139
11.5.10 Estabilidade de Curta Duração, Pós-Processamento, após Ciclos de Congelamento e Descongelamento e de Longa Duração	140
12 CONCLUSÃO	142
REFERÊNCIAS	143
APÊNDICES	157

1 INTRODUÇÃO

O *National Institutes of Health Consensus*, em 1993, definiu a disfunção erétil (DE) como a incapacidade de um homem para alcançar e manter a ereção do pênis o suficiente para permitir uma relação sexual satisfatória (NIH, 1993).

A DE reflete na saúde física e psicológica, bem como representa um significativo impacto sobre a qualidade de vida (EAU, 2016). Estima-se que a DE afeta cerca de 150 milhões de homens em todo o mundo, e as taxas deverão duplicar até o ano de 2025 (AYTAC *et al*, 1999). No Brasil, estima-se haver mais de 10 milhões de homens com queixa de disfunção erétil (MILFONT; CUNHA, 2007; GROMATZKY, 2008).

A idade e a DE se relacionam. É estimado que a DE afeta em média 50% dos homens com idades entre 40 e 70 anos (FELDMAN *et al.*, 1994; ABDO, 2006). Logo, como a DE está relacionada à idade e a expectativa de vida da população mundial vem se elevando, muitos homens vem sendo confrontados com essa patologia à medida que envelhecem (AYTAC; MCKINLAY; KRANE, 1999).

A DE é multifatorial, podendo ser de natureza psicogênica ou orgânica, embora a maioria dos pacientes apresente componentes de ambas. Os fatores de risco que mais frequentemente relacionam-se com a DE são: doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, prostatectomia radical, tabagismo, abuso de bebidas alcoólicas, dislipidemias, traumas pélvicos ou perineal, endocrinopatias, hipertensão arterial, depressão, doenças neurológicas, uso de medicamentos anti-hipertensivos e antidepressivos, sedentarismo, obesidade e disfunções do trato urinário (DSM, 2009; BELLA *et al*, 2015; EAU, 2016; AUA, 2018).

Evidências sugerem que a DE pode ser um marcador potencial para as comorbidades supracitadas, de modo a ser incluída no perfil de avaliação dos pacientes, tanto para diagnóstico como tratamento, já que as terapias para DE podem interferir com os tratamentos utilizados em outras comorbidades ou resultar no aparecimento de outros eventos adversos (SCRANTON, 2013; GOLDSTEIN, 2018).

Além da presença de comorbidades e tratamento terapêutico para as mesmas, o qual pode interagir com os iPDE5, há pacientes que consomem os iPDE5 de forma automedicada, pois, muitas vezes, a aquisição não ocorre sob

prescrição médica e orientação farmacêutica, propagando o uso irracional de medicamentos e gerando riscos à saúde (VILLEDA-SANDOVAL *et al.*, 2012). Os fatos que motivam o uso inadequado e abusivo dos iPDE5 estão relacionados à intenção de potencializar a ereção e o desempenho sexual, dificuldades prévias de conseguir ereção, melhorar a ejaculação, evitar a ejaculação precoce, insegurança, impressionar a parceira, diversão, indicação de conhecidos, garantir maior número de relações sexuais sucessivas, recuperar a autoestima, aumentar o prazer e, o motivo mais comum, a curiosidade (FREITAS *et al.*, 2008; PAULA; ALMEIDA; BONFIM, 2012; VILLEDA-SANDOVAL, *et al.*, 2012; FREITAS *et al.*, 2018). Todos esses fatos podem provocar efeitos adversos graves, tais como hipotensão, desmaios, síncope, bem como ereções extremamente prolongadas com lesão da musculatura peniana (MSD, 2018). Outro contexto importante é a falsificação dos iPDE5, já que são os medicamentos mais falsificados Brasil e no mundo, envolvendo então um elevado índice de consumidores (AMES; SOUZA, 2012).

A utilização de fármacos da classe dos inibidores da fosfodiesterase 5 (iPDE5) é a primeira linha de tratamento farmacológico para DE (DSM, 2009; BELLA *et al.*, 2015; EAU, 2016; AUA, 2018). Os medicamentos que contêm os iPDE5 atuam inibindo a enzima fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), a qual degrada o monofosfato de guanosina cíclica (*GMPc*) resultando no relaxamento de músculo liso do corpo cavernoso do pênis e, conseqüentemente, aumentando o fluxo sanguíneo e promovendo a ereção peniana (AVERSA; BRUZZICHES; SPERA, 2006; RAVIPATI *et al.*, 2007).

Há sete medicamentos que contêm os fármacos pertencentes à classe iPDE5, todos análogos, disponíveis para tratamento da DE no mercado mundial, com diferentes dosagens e formulações: sildenafil, tadalafila, vardenafila, avanafila, lodenafila, mirodenafila e udenafila. Todos apresentam eficácia e segurança estabelecida em ensaios clínicos randomizados (DERRY *et al.*, 1998; PORST *et al.*, 2001; PORST *et al.*, 2006; PAICK *et al.*, 2008; GLINA *et al.*, 2009; GOLDSTEIN *et al.*, 2012; MOON *et al.*, 2015). Entretanto, como diferença terapêutica, possuem suas particularidades enquanto parâmetros farmacocinéticos. Logo, a frequência da prática da atividade sexual, ou seja, uso ocasional ou terapia regular, a experiência médica e a do paciente com determinado fármaco e, como já mencionado, a presença de comorbidades

podem determinar a escolha do iPDE5. A conduta clínica deve abordar quesitos situacionais ou psicossociais, já que muitas vezes são causas reversíveis e desempenham um papel importante na eficácia do tratamento (BELLA *et al.*, 2015). E, considerando a intervenção a ser estabelecida, a mesma deve ser pautada tanto no perfil de eficácia quanto no perfil de segurança (EAU, 2016).

No entanto, com o crescimento acelerado e a disseminação de novas informações científicas, é um desafio para os profissionais de saúde a atualização sobre o perfil das terapias disponíveis para DE, em especial, seus riscos e benefícios. Por isso faz-se necessário utilizar métodos que sintetizem as informações mais atualizadas, relevantes e provenientes de pesquisas válidas para poderem ser aplicadas à prática. Nesse contexto, a Medicina Baseada em Evidências (MBE) disponibiliza instrumentos que servem de alicerce para ligar a pesquisa científica de qualidade e a prática clínica. Dentre estes instrumentos destacam-se as revisões sistemáticas e as meta-análises que correspondem a uma boa fonte de síntese de evidência científica para embasar a elaboração de estratégias terapêuticas no âmbito da saúde pública e para a tomada de decisão clínica para o paciente (ATALLAH; CASTRO, 1998; CORDEIRO, 2007).

Existem poucas revisões sistemáticas com meta-análises que avaliam a eficácia e segurança de todos os iPDE5, e que posam de fato auxiliar o clínico na tomada de decisão, considerando as diferentes posologias, desfechos e subgrupos. Assim sendo, o objetivo deste trabalho foi conduzir uma revisão sistemática com meta-análise em rede mais atualizada para avaliar comparativamente a eficácia e segurança de todos os iPDE5 (com diferentes posologias) e placebo no tratamento de DE em homens com e sem comorbidades.

Não suficiente, este trabalho teve por objetivo desenvolver e validar um método analítico utilizando a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada ao Espectrômetro de Massas, com o recurso da Espectrometria de Massas Sequencial (CLAE-EM/EM), para identificação e quantificação simultânea dos fármacos pertencentes à classe dos iPDE5 em plasma humano, para contribuir com monitorização do uso desses fármacos. Sendo a insegurança e a eficácia critérios imprescindíveis, faz-se necessário a monitorização terapêutica. O desenvolvimento de métodos bioanalíticos simultâneos otimizam a rotina laboratorial, visto que possibilita a identificação e/ou quantificação de vários

analitos através de apenas um método. Até o momento não há descrito na literatura científica um método analítico para determinação simultânea dos devidos fármacos em plasma que possam contribuir para esses cenários.

2 OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar e comparar as evidências de eficácia, segurança e tolerabilidade dos medicamentos para o tratamento da disfunção erétil e desenvolver um método bioanalítico por CLAE-EM/EM para identificação e quantificação em plasma humano dos iPDE5.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 DISFUNÇÃO ERÉTIL (DE)

3.1.1 Definição e Epidemiologia

A disfunção erétil (DE) é conceituada como a incapacidade, consistente ou recorrente, de atingir e/ou manter rigidez peniana suficiente para a satisfação sexual (DSM, 2009; AUA, 2018). Estudos reportam que para caracterizar a DE, a incapacidade deve persistir ou recorrer por pelo menos 3 meses (BELLA *et al.*, 2015). A DE é uma doença que reflete em um impacto negativo na qualidade de vida e autoestima dos portadores e pode criar dificuldades nas relações (NHI, 1993).

Dados epidemiológicos mostram uma alta prevalência e incidência de DE em todo o mundo. Estudo afirma que, em 1995, havia 152 milhões de homens em todo o mundo que experimentaram a DE, e este total é estimado em 322 milhões até o ano de 2025 (AYTAC; MCKINLAY; KRANE, 1999). Entre outros, o *Massachusetts Male Aging Study* (MMAS) relatou uma prevalência geral de 52% de DE, sendo que, especificadamente, a prevalência para DE leve, moderada e intensa foi de 17,2%, 25,2% e 9,6%, respectivamente (FELDMAN *et al.*, 1994).

A DE está intimamente associada à idade. É estimado que afeta em média 50% dos homens com idades entre 40 e 70 anos (FELDMAN *et al.*, 1994; ABDO, 2006). Logo, como a DE está relacionada à idade e a expectativa de vida da população mundial vem se elevando, muitos homens vêm sendo confrontados com essa patologia à medida que envelhecem. Tais projeções indicam que os maiores aumentos serão nos países em desenvolvimento, pois possuem populações em expansão e maior expectativa de vida (AYTAC; MCKINLAY; KRANE, 1999).

Goldstein e colaboradores (2018) demonstraram que nos Estados Unidos há um pico no diagnóstico de DE em pacientes com idade entre 50-59 anos e depois as taxas declinam conforme o avanço da idade. Também mostraram que, ao longo da vida, homens com DE têm maior probabilidade de apresentar comorbidades como doença cardiovascular (DCV), diabetes e

depressão do que homens sem DE. Muito provavelmente, e não somente considerando esse estudo, a prevalência do diagnóstico de DE é subestimada, pois requer que o paciente busque apoio médico para diagnosticá-la (GOLDSTEIN, 2018). Nesse sentido, foi estimado que 70% dos casos de DE permanecem não diagnosticados (CHUN; CARSON, 2001). Não suficiente, os homens mais jovens podem ser menos propensos a procurar atendimento médico para DE do que os homens mais velhos (SHABSIGH *et al.*, 2004).

Contudo, estudos demonstraram que embora a DE esteja relacionada à faixa etária, não é um resultado inevitável do processo de envelhecimento (MOREIRA *et al.*, 2003). Além da idade, a prevalência varia de acordo com a presença de comorbidades (BELLA *et al.*, 2015; EAU 2016; AUA, 2018).

Segundo Marinelli e colaboradores (2003), no Brasil, a prevalência de DE em homens com 40 a 70 anos é de 48,8%, com 26,6% de disfunção leve, 18,3% de moderada e 3,9% de disfunção intensa (MARINELLI; MOREIRA; ROCHA, 2003). Abdo e colaboradores, em 2006, admitiram que a prevalência de DE foi de 45,1%, de modo que 31,2% apresentavam DE leve, 12,2% de DE moderada e 1,7% de DE intensa, corroborando então proporcionalmente a estimativa supracitada (ABDO *et al.*, 2006). Em 2007, considerou-se que há no nosso país mais de 10 milhões de homens com queixa de DE (MILFONT; CUNHA, 2007; GROMATZKY, 2008).

Muitos fatores orgânicos, psicogênicos e de estilo de vida implicam na etiologia da DE (KAISER *et al.*, 1988). Na maioria dos homens com DE, a etiologia é orgânica e é mais comumente atribuível à doença vascular (PICKERING *et al.*, 2004). Evidências indicam também que a DE é um marcador de risco para a presença de condições médicas subjacentes tratáveis que, se não tratadas, reduzem a qualidade e duração da vida (SAIGAL *et al.*, 2006; BACON *et al.*, 2006).

A presença de DE, portanto, oferece uma oportunidade para potencialmente abordar vários problemas que afetam a saúde geral de um homem (AUA, 2018). Logo, a DE não deve ser considerada apenas como uma questão de qualidade de vida sexual, mas também como um sinal de alerta potencial de DCV, hipertensão, diabetes mellitus (DM), obesidade, dislipidemia, sedentarismo, tabagismo, entre outros, já que compartilham etiologias e fisiopatologia (BUVAT *et al.*, 2010; JACKSON *et al.*, 2010).

A prevalência da DE, dependendo da gravidade e duração da DM, varia de aproximadamente 20% a 85% (BACON *et al.*, 2002; SELVIN *et al.*, 2007), estando associada também a um aumento de duas vezes na prevalência de DCV (MONTORSI *et al.*, 2003). Considerando o cenário relacionado ao aumento do DM projetado para 29 milhões de diabéticos no ano 2050, um aumento correspondente naqueles com DE também é esperado. Porém, sabe-se que a DE ocorre em idade mais precoce em homens com diabetes do que naqueles sem diabetes (BACON *et al.*, 2002). Em alguns casos, a DE pode ser uma manifestação da DM não diagnosticada anteriormente, que destaca a importância do rastreamento de homens com disfunção erétil para fatores de risco relacionados ao diabetes (AUA, 2018).

Estudos epidemiológicos também demonstraram evidências consistentes de uma associação entre LUTS (do inglês *Lower Urinary Tract Symptoms* - Sintomas do Trato Urinário Inferior) e DE, independentemente da idade, de outras comorbidades e vários fatores de estilo de vida (SEFTEL *et al.*, 2013). Dos 83% de homens que se auto-declararam sexualmente ativos, com idade entre 50 e 80 anos, a prevalência de LUTS foi de 90%, com uma prevalência de DE de 49%, e uma ausência completa de ereção em 10% dos pacientes (ROSEN *et al.*, 2003).

Já a prevalência de comorbidade entre homens com DE que possuem DCV é de aproximadamente 18%. A DE está associada a um risco duas vezes maior de DCV em homens com idade ≥ 55 anos (INMAN *et al.*, 2009; HODGES *et al.*, 2019). Muitas vezes, a DE pode ser um melhor preditor de eventos cardiovasculares subseqüentes em comparação com história familiar, tabagismo ou hiperlipidemia (THOMPSON, 2005). Esse preditor oportuniza a intervenção precoce e, portanto, redução da morbidade e mortalidade em populações de alto risco (KATZ, 2004; THOMPSON, 2005). O grau de DE está fortemente correlacionado com a gravidade das DCVs, de tal maneira que a DE, como já dito, pode ser considerada um marcador sentinela em homens com DCV oculta (MONTORSI *et al.*, 2009).

Os sintomas de DE podem preceder um evento cardiovascular em até cinco anos (MONTORSI *et al.*, 2003; HODGES *et al.*, 2019). Além disso, quando a DE afeta homens mais jovens, ela prediz aumento acentuado em até 50 vezes no risco de eventos cardíacos futuros, sugerindo que homens jovens com DE se

beneficiam da triagem e intervenção dos fatores de risco para DCV (INMAN *et al.*, 2009). O aumento do número de homens com fatores de risco para DCV é paralelo o aumento mundial na prevalência de DE (ANSONG *et al.*, 2000; ESPOSITO *et al.*, 2005).

A hipertensão é freqüentemente associada à DE e contribui fortemente para sua etiologia, estando presente em 38% a 42% dos portadores de DE, e aproximadamente 35% dos pacientes com hipertensão apresentam algum grau de DE (SELVIN *et al.*, 2007; NWANKO *et al.*, 2013). Embora a DE esteja claramente associada à hipertensão, a interpretação muitas vezes não é evidente se a DE é devida à hipertensão, ao tratamento com anti-hipertensivos ou ambos (PICKERING *et al.*, 2004). A DCV e DE possuem uma relação de mão dupla, de tal modo que pacientes com DCV são mais propensos a ter DE e pacientes com DE são mais propensos a desenvolver DCV (THOMPSON *et al.*, 2005; DAHABREH; PAULUS, 2011). Logo, como a doença vascular e a DE são freqüentemente comórbidas, deve-se considerar os possíveis riscos cardíacos da atividade sexual.

O risco de DE pode também estar associado à prostatectomia radical, relacionada com o câncer de próstata, devido à lesão dos nervos cavernosos, com consequente má oxigenação dos corpos cavernosos ou insuficiência vascular. Estudos apontam que 25 a 75% dos homens submetidos à prostatectomia radical apresentam o quadro de DE pós-operatória (TURNER *et al.*, 1999; SALONIA *et al.*, 2012a; SALONIA *et al.*, 2012b; EAU, 2016).

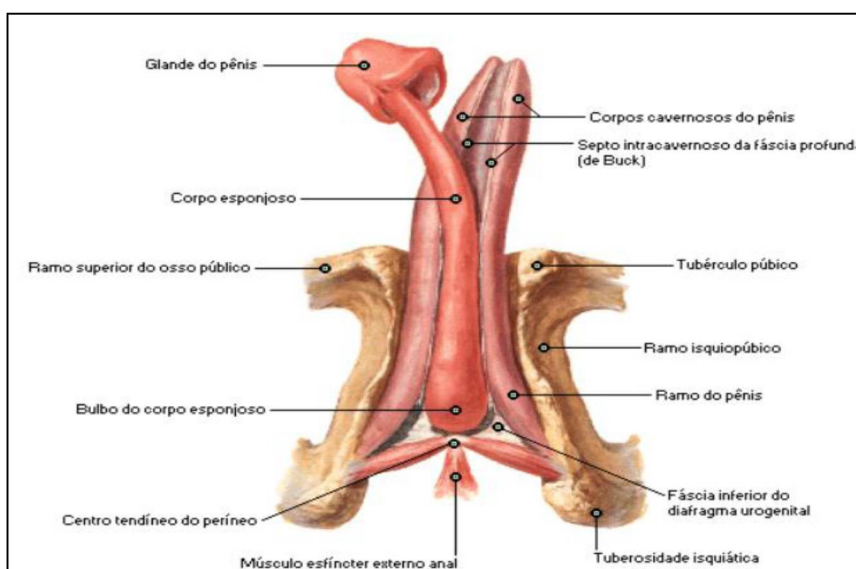
Dentre outras patologias, em homens de meia-idade e idosos, depressão e DE são comuns e frequentemente comórbidas (SIMON *et al.*, 1999; ARAUJO *et al.*, 1998), de modo que a prevalência de comorbidade entre homens com DE que possuem depressão é de 11%. Nesse sentido, a relação entre depressão e DE parece ser bidirecional: a presença ou alteração em uma dessas condições pode ser a causa, consequência ou modificador do outro (SEIDMAN; ROOSE, 2000). Ou seja, em homens deprimidos, a DE pode ser um sintoma de depressão ou um efeito colateral emergente do tratamento com antidepressivos (SEIDMAN; SHABSIGH; ROOSE, 2000). Alternativamente, homens com DE podem desenvolver uma depressão “secundária” como reação ao estresse biopsicossocial comumente associado com perda do funcionamento sexual (SEIDMAN; SHABSIGH; ROOSE, 2000). Além disso, pacientes com

insuficiência renal terminal em hemodiálise são frequentemente afetados por DE. A prevalência de DE para esses pacientes abrange de 71 e 82% (TURK *et al.*, 2001) e está positivamente associada ao aumento da idade e presença de DM (ROSAS *et al.*, 2001).

3.1.2 Fisiopatologia

Essencialmente, o pênis possui duas estruturas essenciais (FIGURA 1), sendo o corpo esponjoso, o qual envolve a uretra e forma a glândula peniana na porção distal, e os corpos cavernosos, os quais são envolvidos pela túnica albugínea, composta por tecido fibroso e compacto, conferindo rigidez, flexibilidade e resistência (AWAD *et al.*, 2011; ALVES; QUEIROZ; MEDEIROS, 2012). O corpo cavernoso, principal músculo envolvido no processo da ereção, possui, ao menos, três vias neuroefetoras responsáveis pela modulação de seu tônus: uma via adrenérgica, uma colinérgica e uma terceira denominada não-adrenérgica e não -colinérgica (NANC) (ALVES; QUEIROZ; MEDEIROS, 2012).

FIGURA 1 – ESTRUTURA DO PÊNIS



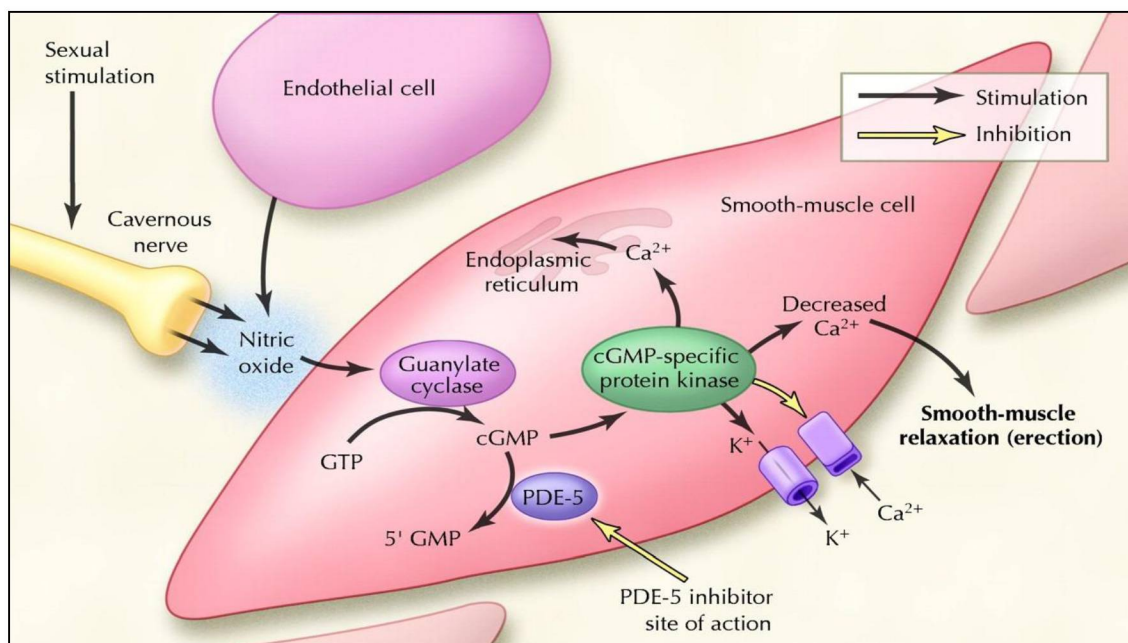
FONTE: Atlas de Anatomia Humana (2000)

A ereção peniana é um evento neurovascular, na qual, principalmente, o estímulo sexual leva à liberação de neurotransmissores pelos nervos

cavernosos (ramificações do plexo pélvico em direção ao pênis). Tal evento ocorre quando, após estímulo sexual, há inibição do tônus simpático, aumento da neurotransmissão parassimpática e liberação de óxido nítrico (ON) pelas vias NANC e por células endoteliais das arteríolas do pênis (AWAD *et al.*, 2011).

A via ON-GMPc (óxido nítrico - monofosfato de guanosina cíclico) desempenha um importante papel na ereção peniana. As células endoteliais e de nervos dos corpos cavernosos liberam o ON, o qual penetra nas células musculares lisas do tecido cavernoso e ativa a guanilato ciclase (GC), que se encontra no citoplasma. A GC ativada promove a transformação de trifosfato de guanosina em monofosfato guanosina cíclica (GMPc) (TODA; AYAJIKI; OKAMURA, 2005). O GMPc é um segundo mensageiro que ativa as proteínas quinases GMP-dependentes, desencadeando abertura de canais de potássio, sequestro do cálcio intracelular para o retículo endoplasmático e inibição dos canais de cálcio. Todos esses processos hiperpolarizam a célula e diminuem a concentração de íons cálcio intracelulares. Então, tal via resulta em relaxamento pela dilatação das artérias penianas, aumento do fluxo sanguíneo peniano e redução do fluxo venoso, e consequentemente, intumescimento dos corpos cavernosos, culminando para a ereção peniana (RAJFER *et al.*, 1992; ANDERSSON; WAGNER, 1995) (FIGURA 2).

FIGURA 2 – MECANISMO DA EREÇÃO PENIANA



FONTE: Atlas de Anatomia Humana (2000)

A concentração intracelular de GMPc é o principal determinante do estado de ereção ou flacidez peniana. Quanto maior a concentração de GMPc maior é o relaxamento da musculatura lisa e maior a probabilidade de ocorrer ereção (IGNARRO; BUSH; BUGA *et al.*, 1990). A concentração de GMPc é controlada por enzimas denominadas fosfodiesterases que hidrolisam e inativam essa molécula (ALBERSEN *et al.*, 2011). Nesse sentido, várias evidências clínicas e experimentais indicam que a redução da biodisponibilidade e/ou responsividade ao ON produzido contribuem para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, pulmonares, renais, hepáticas, bem como, para o surgimento da DE (ANDERSSON; WAGNER, 1995; ALVES; QUEIROZ; MEDEIROS, 2012).

A estimulação sexual e a ereção peniana também estão relacionadas com a liberação da acetilcolina (AC), já que há terminações nervosas colinérgicas no músculo liso cavernoso e em outras áreas circundantes do pênis. A AC, após interação nicotínica, induz uma cascata de segundos mensageiros intracelulares que desencadeiam o processo de relaxamento do músculo liso. Além disso, age indiretamente estimulando o endotélio a liberar ON. Em síntese, o relaxamento do músculo liso dos corpos cavernosos é um pré-requisito para a função erétil normal, em que a AC e o ON executam papel fundamental para a indução e manutenção da ereção (RAJFER *et al.*, 1992, LUE, 2012).

Subsequentemente à ereção, ocorre a detumescência (o oposto da ereção), que é também um processo ativo que necessita da contração do músculo liso do corpo cavernoso sob estimulação simpática, mediada principalmente pela liberação de noradrenalina (NOR) pelas terminações nervosas adrenérgicas (RAJFER *et al.*, 1992; ANDERSSON; WAGNER, 1995; ALVES; QUEIROZ; MEDEIROS, 2012; LUE, 2012). Além da NOR, outros neurotransmissores também desempenham papel na detumescência, tais como dopamina, serotonina, ácido gama-aminobutírico (GABA) e ocitocina. Além desses, a endotelina, o tromboxano A₂, a prostaglandina I₂ e os leucotrienos são potentes vasoconstritores produzidos pelo revestimento endotelial (RAJFER *et al.*, 1992; LUE, 2012). De forma geral, para detumescência, a função do GMPc se encerra pela sua hidrólise em GMP, o qual é catalisado pelas enzimas fosfodiesterase tipo 5 (PDE5) - a isoenzima predominante no corpo cavernoso,

resultando na restauração do tônus muscular quiescente (IGNARRO; BUSH; BUGA *et al.*, 1990).

As PDEs (enzimas fosfodiesterase) de mamíferos formam uma grande família de enzimas (11 tipos) e estão subdivididas de acordo com a ordem de descoberta, sequência de aminoácidos e características catalíticas e regulatórias (UCKERT, 2006). A principal atividade biológica das PDEs é modular os níveis intracelulares de nucleotídeos cíclicos como GMPc e adenosina monofosfato cíclico (AMPc). Tais enzimas estão amplamente distribuídas no organismo, com atividade variável em diferentes tecidos, devido às diferenças de estrutura molecular e especificidade em hidrolisar somente AMPc (PDEs 4, 7 e 8), somente GMPc (PDEs 5, 6 e 9) ou ambos (PDEs 1, 2, 3, 10 e 11). Ao hidrolisar os nucleotídeos cíclicos, as PDEs regulam vários processos fisiológicos importantes incluindo resistência vascular, débito cardíaco, motilidade visceral, resposta imune, inflamação, neuroplasticidade, visão e reprodução (UCKERT, 2006; GHOSH *et al.*, 2009). A PDE5 é encontrada na musculatura lisa do corpo cavernoso, no músculo esquelético, no músculo liso visceral e vascular, nos tecidos cerebelar e pancreático, nas plaquetas, nos rins e nos pulmões.

Um ponto importante a ser citado, é que a ereção peniana é afetada por modificações no sistema nervoso central (SNC) e fatores endócrinos, já que é essencialmente um reflexo espinhal que pode ser iniciado por impulsos aferentes do pênis, como também por estímulos visuais, olfativos e imaginários, como resultado final de uma integração complexa de sinais (BUVAT *et al.*, 2010; ALVES; QUEIROZ; MEDEIROS, 2012). Logo, muitos fatores refletem negativamente no mecanismo de produção da ereção do pênis, levando à disfunção erétil, já que a ereção do pênis é um fenômeno complexo que implica em um equilíbrio delicado e coordenado entre os compartimentos neurológico, vascular e de tecido (GRATZKE, 2010).

3.1.3 Avaliação e diagnóstico

O ciclo de resposta sexual é conceituado como uma série sequencial de estados psicofisiológicos que geralmente ocorrem em uma progressão ordenada. Essas fases foram caracterizadas como desejo, excitação, orgasmo

e resolução. Nesse sentido, a DE pode ser considerada como um comprometimento na fase de excitação da resposta sexual (AUA, 2018).

Conforme o princípio clínico, os homens que apresentam sintomas de DE devem passar por uma avaliação médica, sexual e psicossocial completa, exame físico, especialmente nos sistemas geniturinário, endócrino, vascular e neurológico, para eliminar diagnósticos inesperados, como a doença de Peyronie, lesões genitais pré-malignas ou malignas, aumento da próstata ou irregularidade/nodularidade, ou sinais e sintomas sugestivos de hipogonadismo (EAU, 2016).

Testes laboratoriais, tais como glicemia, perfil lipídico, testosterona sérica, hemoglobina glicada/A1c, função tireoideana e antígeno prostático específico (PSA), facilitam o diagnóstico de DE e auxiliam no entendimento da eficácia da terapia (BELLA *et al.*, 2015; EAU, 2016; AUA, 2018). Consulta com outros profissionais especialistas na área também são de grande valia para complementar o manejo (BELLA *et al.*, 2015). E, quando pertinente, é interessante envolver os parceiros (EAU, 2016; AUA, 2018). Tão logo, é importante que os homens tenham clareza no conceito do ciclo de resposta sexual para que não ocorra confusão com outras disfunções (BELLA *et al.*, 2015).

As principais questões relacionadas à DE incluem a identificação do início dos sintomas, gravidade dos sintomas, grau de incômodo, especificação se o problema envolve atingir e/ou manter a ereção, fatores situacionais, presença de ereções noturnas e/ou matinais, presença de ereções masturbatórias e uso prévio de terapia erectogênica. Além disso, deve-se avaliar se os sintomas são estáveis ou progressivos, já que o agravamento dos sintomas pode sugerir a presença de comorbidades subjacentes progressivas que precisam ser abordadas de forma definitiva (AUA, 2018).

Depressão, ansiedade, conflito de relacionamento e questões psicosssexuais podem ser contribuintes primários ou secundários da DE (MCCABE *et al.*, 2014). Nesses casos, o envolvimento de um especialista em saúde mental pode beneficiar a maioria dos pacientes (MCCABE *et al.*, 2010). Essas avaliações geralmente fornecem informações complementares importantes sobre relacionamentos e causas situacionais para a DE. Os objetivos primários da psicoterapia são reduzir ou eliminar a ansiedade do

desempenho, compreender o contexto em que homens ou um casal funcionam sexualmente, implementar a psicoeducação para modificar os roteiros sexuais e reduzir a interrupção prematura da farmacoterapia (MONTORSI *et al.*, 2010).

Clinicamente, como já mencionado, o diagnóstico de DE é baseado principalmente no relatório do paciente. Embora procedimentos diagnósticos baseados na fisiologia sejam úteis, outra forma que robustece a avaliação e diagnóstico, até mesmo a avaliação da gravidade da DE, é a avaliação através da aplicação de questionários validados. O questionário mais difundido e o mais completo, considerado o padrão-ouro, é o Índice Internacional de Função Erétil (IIEF) (ROSEN *et al.*, 1997; ROSEN *et al.*, 1999), o qual possibilita medir a eficácia do tratamento e orientar o manejo futuro (AUA, 2018). Outro benefício que o uso de questionários validados possibilita, é que, visto a auto-administração pelo paciente, há fornecimento de informações de maneira eficiente e não ameaçadora, além de poupar tempo e ter boa relação custo-benefício (MONTORSI *et al.*, 2010).

O IIEF é um questionário de função sexual auto-administrado, o qual permite uma breve, mas diferenciada avaliação da função sexual em homens com DE, além da ampla utilização na avaliação clínica da DE, bem como na avaliação de resultados do tratamento em ensaios clínicos (ROSEN *et al.*, 1997; CAPPELLERI *et al.*, 1999). O IIEF consiste em 15 questões (TABELA 1) que quantificam cinco domínios (desejo sexual, função erétil, satisfação sexual, função orgásmica e satisfação sexual geral). O domínio da função erétil quantifica a gravidade da DE em uma escala de 0-30. As pontuações de 25-30 são consistentes com a função erétil normal, 20-25 com DE leve, 15-20 com DE moderada e ≤ 15 com DE grave (CAPPELLERI *et al.*, 1999).

Os domínios também contribuem para avaliação da eficácia através das pontuações: função erétil (questões 1, 2, 3, 4, 5 e 15, total da pontuação é 0 a 30), satisfação geral (questões 13 e 14, pontuação total de 0 a 10), satisfação sexual (questões 6 a 8, pontuação total de 0 a 15), função orgásmica (questões 9 e 10, pontuação total de 0 a 10), e desejo sexual (questões 11 e 12, pontuação total de 0 a 10), conforme TABELA 2.

A pontuação final para cada domínio é somada para gerar a pontuação final. Cada questão do IIEF é pontuada em uma escala categórica de 1 ("quase nunca/nunca") a 5 ("quase sempre/sempre") e, a pontuação de zero indica

nenhuma tentativa de relação sexual (CAPPELLERI *et al.*, 1999). Além disso, o IIEF apresenta alta especificidade e sensibilidade para detectar mudanças na função erétil associada ao tratamento (ROSEN *et al.*, 1997; CAPPELLERI *et al.*, 1999). Considerando o IIEF, muitas vezes, a eficácia do tratamento pode ser avaliada somente através das respostas da pergunta 3 (frequência de penetração) e da questão 4 (manutenção de ereção após a penetração).

Além dos parâmetros citados, existem outros que auxiliam na avaliação da função erétil, tais como: capacidade de penetrar na vagina do parceiro (SEP-2) e a capacidade de manter uma ereção até a conclusão da relação sexual (SEP-3) (ROSEN *et al.*, 1999).

Entretanto, os clínicos devem ter consciência de que os graus clinicamente significativos de melhora da função erétil dependem da gravidade inicial dos sintomas, com maiores melhorias necessárias para resultados satisfatórios em homens com sintomas mais graves no início do estudo (AUA, 2018).

TABELA 1 – DOMÍNIOS, QUESTÕES E PONTUAÇÕES DO QUESTIONÁRIO IIEF

DOMÍNIOS	QUESTÕES	PONTUAÇÃO
FUNÇÃO ERÉTIL	1 - Com que frequência você consegue uma ereção durante a atividade sexual?	0 = Não houve tentativa/atividade sexual
		1 = Quase nunca / Nunca
		2 = Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)
		3 = Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes)
		4 = Na maioria das vezes (muito mais que a metade)
		5 = Quase sempre / Sempre
	2 – Quando você tem ereções após estímulo sexual, com que frequência suas ereções são suficientemente rígidas para penetração?	1 = Quase nunca / Nunca
		2 = Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)
		3 = Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes)
		4 = Na maioria das vezes (muito mais que a metade)
		5 = Quase sempre / Sempre
	3 – Quando você tentou ter uma relação sexual, com que frequência você conseguiu penetrar sua companheira?	0 = Não houve tentativa/atividade sexual
		1 = Quase nunca / Nunca
		2 = Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)
		3 = Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes)
		4 = Na maioria das vezes (muito mais que a metade)
	4 – Durante a relação sexual, com que frequência você consegue manter a ereção depois de ter penetrado sua companheira?	5 = Quase sempre / Sempre
		0 = Não houve tentativa/atividade sexual
		1 = Quase nunca / Nunca
		2 = Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)
		3 = Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes)
	5 – Durante a relação sexual, qual seu grau de dificuldade para manter a ereção até completar a relação sexual?	4 = Na maioria das vezes (muito mais que a metade)
		5 = Quase sempre / Sempre
		0 = Não houve tentativa de relação sexual
		1 = Extremamente difícil
		2 = Muito difícil
		3 = Difícil
		4 = Um pouco difícil
		5 = Não é difícil

(CONTINUAÇÃO) TABELA 1 – DOMÍNIOS, QUESTÕES E PONTUAÇÕES DO QUESTIONÁRIO IIEF

DOMÍNIOS	QUESTÕES	PONTUAÇÃO
SATISFAÇÃO NA RELAÇÃO SEXUAL	6 - Quantas vezes você já tentou ter relações sexuais?	0 = Não houve tentativa de relação sexual
		1 = 1 a 2 tentativas
		2 = 3 a 4 tentativas
		3 = 5 a 6 tentativas
		4 = 7 a 10 tentativas
		5 = 11 ou mais tentativas
	7 - Quando você tentou a relação sexual, com que frequência foi satisfatória para você?	1 = Quase nunca / Nunca
		2 = Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)
		3 = Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes)
		4 = Na maioria das vezes (muito mais que a metade)
		5 = Quase sempre / Sempre
	8 - Quanto você apreciou a relação sexual?	0 = Não houve relação sexual
		1 = Sem apreciação
		2 = Não muito agradável
		3 = Agradável
		4 = Bastante agradável
		5 = Muito prazeroso
FUNÇÃO ORGÁSMICA	9 - Quando você teve estimulação sexual ou relação sexual com que frequência você ejaculou?	0 = Não houve tentativa de relação sexual
		1 = Quase nunca / Nunca
		2 = Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)
		3 = Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes)
		4 = Na maioria das vezes (muito mais que a metade)
		5 = Quase sempre / Sempre
	10 - Quando você teve estimulação sexual ou relação sexual, com que frequência teve a sensação de orgasmo ou clímax (com ou sem ejaculação)?	0 = Não houve tentativa de relação sexual
		1 = Quase nunca / Nunca
		2 = Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)
		3 = Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes)
		4 = Na maioria das vezes (muito mais que a metade)
		5 = Quase sempre / Sempre

(CONCLUSÃO) TABELA 1 – DOMÍNIOS, QUESTÕES E PONTUAÇÕES DO QUESTIONÁRIO IIEF

DOMÍNIOS	QUESTÕES	PONTUAÇÃO
DESEJO SEXUAL	11 - Com que frequência você sentiu desejo sexual?	0 = Não houve tentativa de relação sexual
		1 = Quase nunca / Nunca
		2 = Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)
		3 = Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes)
		4 = Na maioria das vezes (muito mais que a metade)
		5 = Quase sempre / Sempre
	12 - Como você avaliaria seu nível de desejo sexual?	0 = Não houve tentativa de relação sexual
		1 = Muito baixo ou nenhum
		2 = Baixo
		3 = Moderado
		4 = Alto
		5 = Muito alto
	13 - Quão satisfeito você ficou com sua vida sexual em geral?	1 = Alta insatisfação
		2 = Moderada insatisfação
		3 = Igualmente satisfeito e insatisfeito
		4 = Igualmente satisfeito
		5 = Muito satisfeito
	14 - Quão satisfeito você está com seu relacionamento sexual com seu parceiro?	0 = Não houve tentativa de relação sexual
		1 = Alta insatisfação
		2 = Moderada insatisfação
		3 = Igualmente satisfeito e insatisfeito
		4 = Igualmente satisfeito
		5 = Muito satisfeito
FUNÇÃO ERÉTIL	15 - Qual seu grau de confiança de que você pode conseguir manter uma ereção?	0 = Não houve tentativa de relação sexual
		1 = Muito baixo
		2 = Baixo
		3 = Moderado
		4 = Alto
		5 = Muito alto

TABELA 2 – AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA ATRAVÉS DOS DOMÍNIOS, PONTUAÇÃO E QUESTÕES DO QUESTIONÁRIO IIEF

DOMÍNIOS	PONTUAÇÃO MÁXIMA	QUESTÕES DO IIEF
FUNÇÃO ERÉTIL	30	1, 2, 3, 4, 5, 15
FUNÇÃO ORGÁSMICA	10	9, 10
DESEJO SEXUAL	10	11, 12
SATISFAÇÃO NA RELAÇÃO SEXUAL	15	6, 7, 8
SATISFAÇÃO GERAL	10	13, 14

NOTA: Função erétil normal = 25-30 pontos, Disfunção erétil leve = 20-25 pontos, Disfunção erétil moderada = 15-20 pontos e Disfunção erétil grave ≤ 15 pontos.

FONTE: O Autor (2019)

Para alguns homens com DE, testes e avaliações detalhadas e especializadas podem ser necessários para orientar o tratamento. Um dos propósitos do manejo é oferecer opções de tratamento com informações abrangentes sobre custo, probabilidade de sucesso e efeitos colaterais comuns, além de iniciar a terapia com a opção menos invasiva que satisfaça os objetivos do paciente e parceiro, do mesmo modo que fornecer aos pacientes informações e apoio contínuo para maximizar o sucesso do tratamento (AUA, 2018).

3.1.4 Tratamento

Os princípios do tratamento da DE envolvem: restaurar ou melhorar a função sexual, melhorar a saúde física geral, otimizar a qualidade de vida e o bem-estar (AUA, 2018). Para tal, é necessário identificar as causas curáveis, orientar quanto a modificações do estilo de vida (praticar exercícios físicos, deixar de fumar, reduzir o consumo de álcool e perder peso) e proporcionar educação e aconselhamento (GHOSH *et al.*, 2009).

É importante que o manejo terapêutico para DE seja alinhado entre o clínico e o paciente. O comprometimento do clínico inclui comunicar objetiva e claramente a condição do paciente, consultar as melhores evidências e opções disponíveis, considerando totalmente o histórico e as metas relevantes do paciente, para que então consiga executar os procedimentos relacionados ao

diagnóstico e tratamento (BELLA *et al.*, 2015; AUA, 2018). Esse compromisso também exige que o clínico tenha consciência de que fatores sociais, culturais, religiosos, educacionais e outros são determinantes e válidos na seleção de tratamento (HATZICHRISTOU *et al.*, 2010).

O compromisso do paciente inclui a disposição de absorver informações, fazer perguntas e expressar claramente as suas preferências e valores, bem como do parceiro. Todo esse processo resulta em um compartilhamento de informações e responsabilidades, permitindo uma decisão colaborativa, além de favorecer uma aliança terapêutica que pode se traduzir em melhor resposta clínica (BELLA *et al.*, 2015; AUA, 2018). Somado a isso, o manejo da DE, na maioria das vezes, ocorrerá concomitantemente à modificação do estilo de vida e ao tratamento de disfunções orgânicas ou psicosssexuais.

Para o tratamento da DE, existem três linhas de terapias: (1) inibidores da fosfodiesterase 5, (2) dispositivo de vácuo, terapia com injeções penianas e medicação intrauretral e (3) implantação de prótese peniana. A reposição hormonal também contribui no tratamento da DE (BELLA *et al.*, 2015; EAU, 2016; AUA, 2018).

Antes da década de 90, as próteses penianas, muitas vezes combinadas com a psicoterapia, a injeção intracavernosa e a terapia intrauretral eram as opções de tratamento para a DE (DHIR, 2011). As opções de tratamento contemporâneas incluem agentes terapêuticos altamente eficazes e minimamente invasivos. Porém, antes de indicar o tratamento com medicamento para o homem com queixa de DE, é recomendável uma avaliação clínica para investigação das causas subjacentes a essa condição e, com isto, selecionar a terapia mais apropriada para cada paciente (BELLA *et al.*, 2015).

3.1.5 Inibidores da Fosfodiesterase 5

Considerando a DE, a eficácia, de maneira geral, é definida como uma ereção com rigidez suficiente para a penetração (EAU, 2016). Entre as possíveis abordagens terapêuticas adotadas ao longo dos anos, o tratamento medicamentoso oral revelou-se eficaz em até 80% dos casos, sendo então consagrado como a principal opção terapêutica (CARÁ; MATTOS; DAMIÃO,

2003; GROMATZKY, 2008). Nesse sentido, o uso de iPDE5 é o que tem apresentado maior sucesso terapêutico, atribuído à especificidade molecular e às propriedades farmacológicas que os caracterizam (ALBERSEN *et al.*, 2011; PAULA; ALMEIDA; BONFIM, 2012), bem como à estimulação sexual e à existência de desejo sexual.

Os iPDE5 foram introduzidos no mercado em 1998, através da comercialização da sildenafil. Em 2003, o FDA (*Food and Drug Administration*) aprovou dois iPDE5, o cloridrato de vardenafila (Levitra®) e a tadalafila (Cialis®). Após, em 2005, surgiu a udenafila (Zydena®), aprovado pelo KFDA (*Korean Food and Drug Administration*) e em 2007 surgiu o carbonato de lodenafila (Helleva®), aprovado somente pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), e a mirodenafila (Mvix®), comercializada na Coreia do Sul. Por fim, a avanafila (Stendra®), aprovada pelo FDA em 2013.

Diferenças são notadas entre as propriedades farmacocinéticas de cada fármaco, como na concentração plasmática máxima (C máximo), tempo para concentração máxima (t máximo) e meia-vida (t $\frac{1}{2}$), o que pode resultar em diferenças nas propriedades farmacodinâmicas, as quais interferem no início da ação, duração e absorção (exemplo: ingestão de alimentos limita a eficácia), conforme TABELA 3.

TABELA 3 - PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS DOS IPDE5

Fármacos	Início da ação	Duração da ação	Meia-vida	Efeito de alimentos gorduras
Sildenafil	30-60 min	Até 12 horas	4 horas	Diminui a eficácia
Tadalafila	60-120 min	Até 36 horas	17,5 horas	Não afeta
Vardenafila	30-60 min	Até 10 horas	4 horas	Diminui a eficácia
Avanafila	15-30 min	Até 6 horas	3-5 horas	Não afeta
Udenafila	60-240 min	Até 12 horas	9,9-13 horas	Não afeta
Lodenafila	40 min	Até 6 horas	2,36 horas	Diminui a eficácia
Mirodenafila	60-120 min	Até 6 horas	2,5 horas	Diminui a eficácia

FONTE: O Autor (2019)

Tais fármacos são análogos não hidrolisados do GMPc e exercem seus efeitos benéficos sobre o relaxamento do músculo liso, apresentando mecanismo de ação semelhante, porém propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas um pouco distintas (CHEW, 2006; ALBERSEN *et al.*, 2011).

Dessa forma, iniciar com as opções menos invasivas (medicamentos orais) é o indicado por *Guidelines* (AUA, 2018). Os homens com DE que necessitem de tratamentos categorizados como segunda e terceira linha devem discutir com o clínico os benefícios e riscos (BELLA *et al.*, 2015; AUA, 2018; EAU, 2016).

Os efeitos da dose-resposta entre os medicamentos iPDE5 são pequenos e não lineares, isto é, o dobro da dose não duplica o efeito. Doses mais altas podem produzir efeitos adversos mais intensos. Logo, entende-se a necessidade da utilização da menor dose que produza resultados aceitáveis (AUA, 2018).

Alguns homens relatam ineficácia com relação ao uso dos iPDE5. Estudos indicam que o uso incorreto, devido ao aconselhamento inadequado, dose incorreta, falta de estimulação sexual, momento do ato inapropriado e consumo de determinado iPDE5 com uma refeição gordurosa, podem representar até 65% nas falhas do tratamento (HATZICHRISTOU *et al.*, 2005). Quando os homens são reeducados em relação ao uso adequado dos medicamentos, ocorre aumento da taxa de sucesso (AUA, 2018).

Ao prescrever um iPDE5, o clínico deve equilibrar essas prioridades: os objetivos do homem e de seu parceiro para uma atividade sexual bem-sucedida, a necessidade de prescrever uma dose ideal/efetiva de iPDE5 e a necessidade de minimizar os eventos adversos. Com relação aos eventos adversos, estes são geralmente leves a moderados e autolimitados pelo uso contínuo, e a taxa de desistência devido aos efeitos adversos é semelhante aos encontrados no grupo placebo (DSM, 2009; EAU, 2016). Os principais eventos adversos, considerando todos os fármacos pertencentes à classe dos iPDE5 são: tontura, dor de cabeça, dor nas costas, rubor facial, desordem visual, mialgia, dispepsia, congestão nasal ou rinite (AUA, 2018). Isso deve-se ao fato de as PDEs mediar respostas relacionadas a vários hormônios e neurotransmissores. Os monofosfatos cíclicos regulam vários processos fisiológicos importantes incluindo resistência vascular, débito cardíaco, motilidade visceral, resposta imune, inflamação, visão, reprodução, entre outros (BOSWELL-SMITH; SPINA; PAGE, 2006).

A administração concomitante com medicamentos anti-hipertensivos, tais como os inibidores da enzima conversora da angiotensina, os bloqueadores do receptor da angiotensina, os bloqueadores dos canais de cálcio, os

bloqueadores beta-adrenérgicos e os diuréticos podem resultar em diminuições aditivas pequenas da pressão arterial. Em geral, o perfil de eventos adversos de um iPDE5 não é agravado por um histórico de medicação anti-hipertensiva, mesmo quando o paciente está tomando vários agentes anti-hipertensivos. Entretanto, todos os iPDE5 mostram alguma interação com os bloqueadores alfa (especialmente doxazosina), que sob algumas condições podem resultar em hipotensão ortostática (EAU, 2016).

Todos os iPDE5 são contraindicados em pacientes que sofreram de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou arritmia com risco de vida nos últimos seis meses; pacientes com hipotensão de repouso (pressão arterial <90/50 mmHg) ou hipertensão (pressão arterial > 170/100 mmHg); pacientes com angina instável ou insuficiência cardíaca congestiva classificada como Classe IV da *New York Heart Association* (EAU, 2016; AUA, 2018). A contraindicação absoluta aos iPDE5 é representada por pacientes que estão usando qualquer forma de nitrato orgânico (eg nitroglicerina, mononitrato de isosorbida e dinitrato de isosorbida) ou doadores de ON. Eles resultam em acumulação de GMPc e quedas imprevisíveis da pressão arterial e sintomas de hipotensão. A duração da interação entre nitratos orgânicos e iPDE5 depende do iPDE5 e nitrato utilizado (EAU, 2016; AUA, 2018).

Quanto ao ajuste posológico, os fármacos inibidores da via CYP3A4, entre eles o cetoconazol, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, saquinavir e telitromicina, inibem a degradação metabólica dos iPDE5, aumentando assim os níveis sanguíneos de iPDE5. Portanto, doses menores de iPDE5 são necessárias. No entanto, outros agentes, como a rifampicina, o fenobarbital, a fenitoína e a carbamazepina, podem induzir o CYP3A4, de modo que doses mais altas de iPDE5 são necessárias (EAU, 2016; AUA, 2018).

As duas principais razões pelas quais os pacientes não respondem a um iPDE5 são o uso incorreto ou a falta de eficácia do medicamento. Os dados sugerem que um teste adequado envolve pelo menos seis tentativas com um medicamento em particular (DSM, 2009; EAU, 2016). O gerenciamento de não respondedores depende da identificação da causa subjacente.

A ação dos iPDE5 é dependente da liberação de ON pelas terminações nervosas parassimpáticas no tecido erétil do pênis. O estímulo usual para a

liberação de ON é a estimulação sexual, e sem estimulação sexual adequada (e liberação de ON), a medicação é ineficaz. Além disso, os iPDE5 orais tomam diferentes tempos para atingir concentrações plasmáticas máximas (AUA, 2018). Não suficiente, é importante verificar se o paciente está usando um medicamento licenciado, já que existe um grande mercado falsificado em iPDE5 e a quantidade de fármaco nesses medicamentos varia enormemente (FREITAS, *et al.*, 2008).

Dados de estudos não controlados sugerem que a educação em saúde pode ajudar a recuperar um aparente não-responder de um iPDE5. Depois de enfatizar a importância da dose, tempo e estimulação sexual para o paciente, a função erétil pode ser efetivamente restaurada após a readministração do iPDE5 relevante (HATZICHRISTOU *et al.*, 2005). Ainda, alguns pacientes podem responder melhor a um iPDE5 do que a outro (EARDLEY *et al.*, 2007). Embora essas diferenças possam ser explicadas por variações na farmacocinética do fármaco, há possibilidade de que, apesar do modo de ação ser idêntico, a mudança para um iPDE5 diferente pode ser útil. Além disso, principalmente em doentes com DE grave, é sugerido que se combine a dose diária de um determinado iPDE5 de curta duração com um iPDE de meia vida mais extensa, sem qualquer aumento significativo em termos de efeitos secundários (CUI *et al.*, 2014).

É relevante comentar que se pode esperar que ocorram avanços na gestão de DE, paralelamente ao progresso contínuo no campo da medicina sexual de forma mais ampla. Os desenvolvimentos na prestação de cuidados de saúde, diagnósticos e terapêutica são os alicerces da prática clínica melhorada e baseada em evidências. É concebível que o futuro arsenal de tratamento da DE compreenda terapias específicas, como por exemplo, para DE associada à DM que sejam distintas daquelas destinadas à DE neurogênica. Perfil molecular, biomarcadores genéticos e técnicas avançadas de imagem podem melhorar a especificidade do tratamento para cada homem e inaugurar uma era de “medicina personalizada” para DE (AUA, 2018).

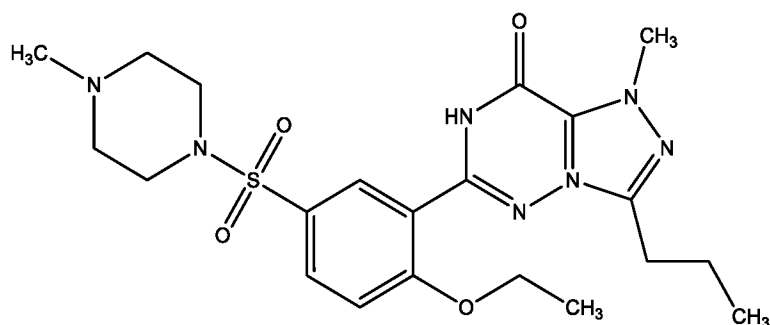
Testes especializados são reservados para casos em que os tratamentos orais de primeira linha falham ou não são apropriados. As terapias de segunda linha, embora mais invasivas que os fármacos orais, são geralmente bem toleradas e eficazes. A cirurgia continua sendo uma opção importante para

homens refratários ao tratamento médico, oferecendo resultados efetivos e duradouros do tratamento da DE (BELLA *et al.*, 2015).

3.1.5.1 Sildenafil

A sildenafil é um composto químico da classe pirazolopirimidina, metilpiperazina, fórmula molecular $C_{22}H_{30}N_6O_4S$, número CAS 139755-83-2 (comercializado na forma de sal, citrato de sildenafil), designado quimicamente como 5-[2-ethoxi-5-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonilfenil]-1-metil-3-propil-4H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona. Apresenta-se como um pó cristalino branco a esbranquiçado, inodoro, muito solúvel em metanol, insolúvel em água e pouco solúvel em etanol (ROQUE, 2008). A estrutura química da sildenafil é apresentada na FIGURA 3.

FIGURA 3 - ESTRUTURA QUÍMICA DA SILDENAFILA



FONTE: O Autor (2019)

Em 1986, a Pfizer desenvolveu um inibidor seletivo da PDE5. Sintetizou um novo composto da série das pirazolopirimidinas, inicialmente denominado UK-92480, mais tarde conhecido como sildenafil (GHOFRANI *et al.*, 2006). O objetivo dessa indústria era utilizar a sildenafil no tratamento da angina. Em 1991, os estudos demonstraram que essa substância possuía uma meia vida curta, modesto efeito na redução da pressão arterial e moderado efeito vasodilatador em pacientes com angina (BOSWELL-SMITH; SPINA; PAGE, 2006). Além disso, foram observados efeitos colaterais associados com a

vasodilatação, como dor de cabeça, rubor facial, indigestão, dores musculares e, principalmente, ereção peniana.

Para o tratamento de angina, a curta meia vida da sildenafil exigia administração pelo menos três vezes por dia, além da interação com os nitratos. Por isso a pesquisa com sildenafil foi voltada para o tratamento da DE (GHOFRANI *et al.*, 2006). Logo, foi patenteada em 1996 e introduzida no mercado em 1998, com o nome comercial Viagra®, sendo o primeiro fármaco representante da classe dos iPDE5 disponível no mercado (AUA, 2018).

Há diferentes doses disponíveis no mercado mundial, tais como: 25 mg, 50 mg e 100 mg. A sildenafil inicia sua ação a partir de 30-60 minutos após a administração, com duração média de ação de até 12 horas. Porém, pode haver um início de ação antecipado (aproximadamente 11 minutos), no entanto, o sucesso nesta fase inicial ocorre em menos de 40% dos pacientes. Nesse contexto, muitas vezes é aconselhado que os pacientes aguardem, de acordo com as características de cada fármaco, o tempo necessário para iniciar a atividade sexual. Isso permite que o fármaco chegue na sua concentração plasmática máxima, a fim de evitar que ansiedade, perda de confiança e falha no tratamento ocorram devido a questões resultantes da concentração insuficiente do fármaco.

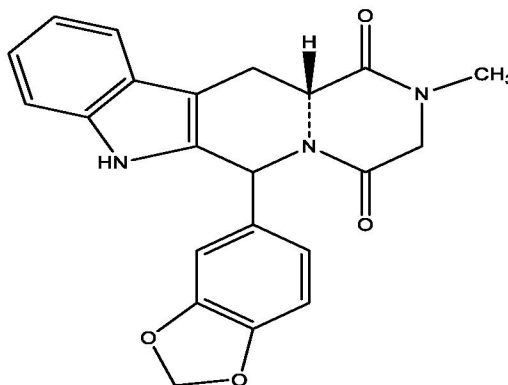
A meia vida da sildenafil é de aproximadamente quatro horas. Logo, tal fármaco é mais utilizado para tratar a DE “sob demanda”. Sua eficácia pode ser reduzida após uma refeição gordurosa devido à absorção retardada. Alguns estudos reportam que há uma redução de 29%, com um atraso no T_{máx} de até 1 hora (BELLA *et al.*, 2015; EAU, 2016; AUA, 2018).

3.1.5.2 Tadalafila

A tadalafila, fórmula molecular C₂₂H₁₉N₃O₄, número CAS 171596-29-5, nome IUPAC [[1',2':1,6]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona,6-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,3,6,7,12,12a-hexa-hidro-2-metil-,(6R-trans)-(6R-,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexa-hidro-2-metil-6-[3,4-(metilenodioxo)fenil]-pirazino[1,2:1,6]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona, apresenta-se como um pó cristalino branco a esbranquiçado, inodoro,

muito solúvel em metanol, insolúvel em água e pouco solúvel em etanol. A estrutura química da tadalafila é apresentada na FIGURA 4.

FIGURA 4 - ESTRUTURA QUÍMICA DA TADALAFILA



FONTE: O Autor (2019)

A estrutura química da tadalafila (Cialis®) possui certa semelhança à estrutura do GMPc e compete com este pela ligação à enzima PDE5 (AZEVEDO, 2014). Sua comercialização foi iniciada em 2003.

Além da indicação para tratamento da DE, a tadalafila também é usada terapeuticamente para tratamento da hiperplasia prostática benigna.

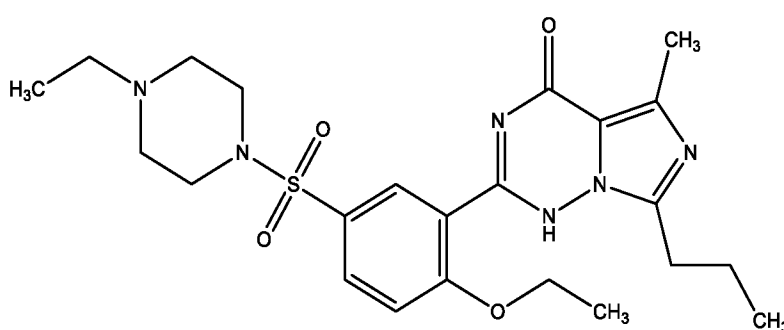
Há três diferentes doses disponíveis no mercado mundial: 2,5 mg, 5 mg, 10 mg e 20 mg. A tadalafila inicia sua ação a partir de 60-120 minutos após a administração, com duração média de ação de até 36 horas. Contudo, 52% dos pacientes podem ter relações sexuais bem sucedidas dentro de 30 minutos (EAU, 2016). Sua eficácia não é afetada com refeição gordurosa. A meia vida é de aproximadamente 17,5 horas, e sua eficácia pode ser mantida de 36 a 72 horas (BROCK *et al.*, 2002; EAU, 2016).

Geralmente é administrada em doses sob demanda de 10 mg e 20 mg, e também, mais frequentemente, em uma dose diária de 5 mg. No geral, a administração de tadalafila 5 mg uma vez ao dia fornece uma alternativa à dosagem sob demanda de tadalafila para casais que preferem atividades sexuais espontâneas em vez de agendadas (EAU, 2016).

3.1.5.3 Vardenafila

A vardenafila possui nome IUPAC 2-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il)sulfonilfenil]-5-metil-7-propil-1H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona, número CAS 224785-90-4, fórmula molecular $C_{22}H_{32}N_6O_4S$. Apresenta-se como um pó cristalino branco a esbranquiçado, inodoro, muito solúvel em metanol, insolúvel em água e pouco solúvel em etanol. A estrutura química da vardenafila é apresentada na FIGURA 5.

FIGURA 5 - ESTRUTURA QUÍMICA DA VARDENAFILA



FONTE: O Autor (2019)

A vardenafila (Levitra®) iniciou a comercialização também em 2003. Suas doses envolvem 5 mg, 10 mg e 20 mg. Tais doses são utilizadas para tratamento da DE geralmente sob demanda.

Assim como a sildenafil, a vardenafila é eficaz a partir de 30-60 minutos após a administração, e sua eficácia pode ser afetada após uma refeição gordurosa, de modo que seu efeito pode ser reduzido em aproximadamente 57% (EAU, 2016). Além disso, alguns estudos reportam que a administração de vardenafila com alimentos de alto teor lipídico reduz a concentração plasmática máxima em 18%, fazendo com que ocorra um atraso no tempo para atingir a concentração plasmática em até 1 hora (BELLA *et al.*, 2015). A duração média de ação é de até 10 horas. A meia vida é de aproximadamente quatro horas (KEATING *et al.*, 2003; EAU, 2016).

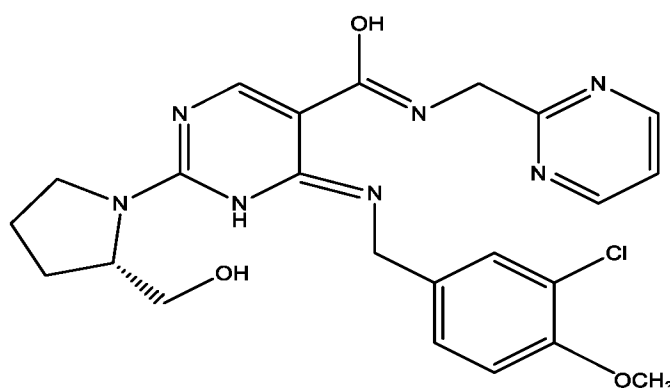
As estruturas moleculares do citrato de sildenafil e do cloridrato de vardenafila são muito semelhantes, diferindo apenas no grupamento alquila no anel piperazínico (metila para sildenafil e etila para vardenafila) e na mudança

de posição do átomo de nitrogênio nos anéis fundidos (PATTERSON *et al.*, 2012).

3.1.5.4 Avanafila

A avanafila possui nome IUPAC (S)-4-((3-cloro-4-metoxibenzil)amino)-2-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidino-5-carboxamida, número CAS 330784-47-9, fórmula molecular $C_{23}H_{26}ClN_7O_3$, apresenta-se como um pó branco a esbranquiçado, inodoro, solúvel em DMSO e metanol. A estrutura química da avanafila é apresentada na FIGURA 6.

FIGURA 6 - ESTRUTURA QUÍMICA DA AVANAFILA



FONTE: O Autor (2019)

A avanafila é o iPDE5 mais recentemente desenvolvido, sendo comercializada pelo FDA em 2012. Atualmente é comercializada nos Estados Unidos e Europa.

A avanafila (Spedra® ou Stendra®) apresenta uma alta taxa de inibição da enzima PDE5 em comparação com outros subtipos de iPDE, permitindo que o fármaco seja utilizado na DE, minimizando os efeitos adversos e sendo 100 vezes mais potente para o PDE5 do que o PDE6, já que não se liga ao PDE6 e ao PDE11 em grau considerável. O impacto deste achado é que o avanafil tem menor probabilidade de causar efeitos colaterais, como distúrbios visuais e mialgia (KYLE *et al.*, 2013; EAU, 2016).

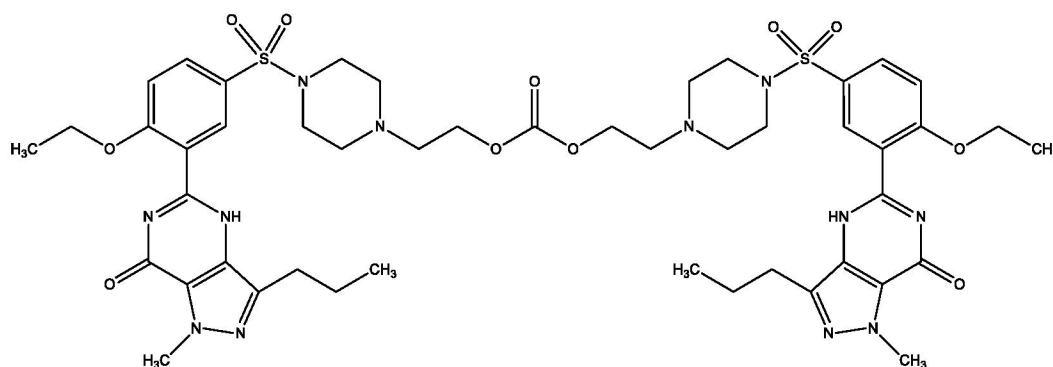
As doses de 50 mg, 100 mg e 200 mg foram aprovadas para tratamento sob demanda da DE. O início da sua ação é a partir de 15-30 minutos após a

administração, com duração média de ação de até seis horas. Sua eficácia não é afetada com refeição gordurosa. A administração com alimentos pode retardar o início do efeito em comparação com a administração em jejum, mas a avanafila pode ser tomado com ou sem alimentos. A meia vida é de 3-5 horas (WANG *et al.*, 2012; EAU, 2016).

3.1.5.5 Carbonato de Lodenafila

O carbonato de lodenafila possui nome IUPAC carbonato de bis[2-[4-[4-etoxi-3-(1-metil-7-oxo-3-propil-4H-pyrazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil]sulfonilpiperazin-1-il]etil], número CAS 398507-55-6, fórmula molecular $C_{47}H_{62}N_{12}O_{11}S_2$, apresenta-se como um pó branco a esbranquiçado, inodoro, solúvel em DMSO e metanol. A estrutura química da lodenafila é apresentada na FIGURA 7.

FIGURA 7 - ESTRUTURA QUÍMICA DO CARBONATO DE LODENAFILA



FONTE: O Autor (2019)

Hellevea® (carbonato de lodenafila) é um medicamento desenvolvido e comercializado apenas no Brasil. Teve registro concedido em 2007, com a consequente autorização do Ministério da Saúde para sua comercialização em todo o território nacional (CODEVILLA, 2013).

O carbonato de lodenafila é um pró-farmaco, apresentado como dímero, formado por duas moléculas de lodenafila ligadas por uma ponte carbonato. Esse desenvolvimento visou encobrir os radicais polares, tornando a molécula

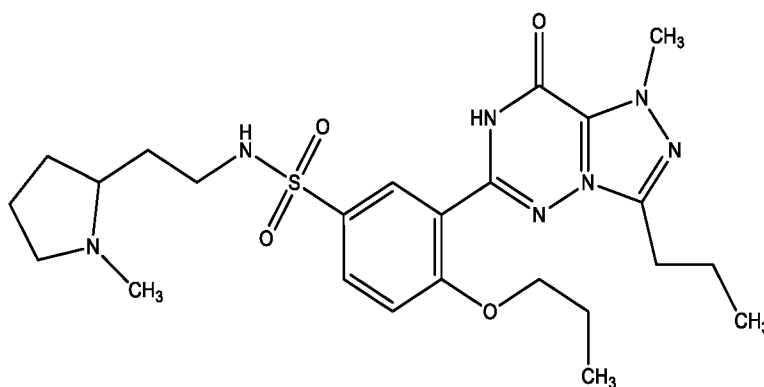
apolar e conseqüentemente, mais lipossolúvel, melhorando sua absorção (TOQUE *et al.*, 2008). A molécula de lodenafila é biotransformada por hidrólise no plasma onde sofre a cisão na ponte carbonato, liberando os dois monômeros de lodenafila, os quais são metabolizados por enzimas hepáticas e plasmáticas (LÚCIO *et al.*, 2007). Após a ingestão, é cindido no organismo, liberando seu metabólito ativo, a lodenafila (TOQUE *et al.*, 2008; GLINA *et al.*, 2009; GLINA *et al.*, 2010; SILVA *et al.*, 2010).

A lodenafila inicia sua ação a partir de 40 minutos após a administração, com duração média de ação de até 6 horas. A meia vida é de aproximadamente 2,5 horas. A administração com lipídios ou álcool atrasa a absorção, mas aumenta a biodisponibilidade (GLINA *et al.*, 2009; GLINA *et al.*, 2010).

3.1.5.6 Udenafila

A udenafila possui nome IUPAC (3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-di-hidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil)-4-propoxibenzenessulfonamida, número CAS 268203-93-6, fórmula molecular $C_{25}H_{36}N_6O_4S$. A estrutura química da udenafila é apresentada na FIGURA 8.

FIGURA 8 - ESTRUTURA QUÍMICA DA UDENAFILA



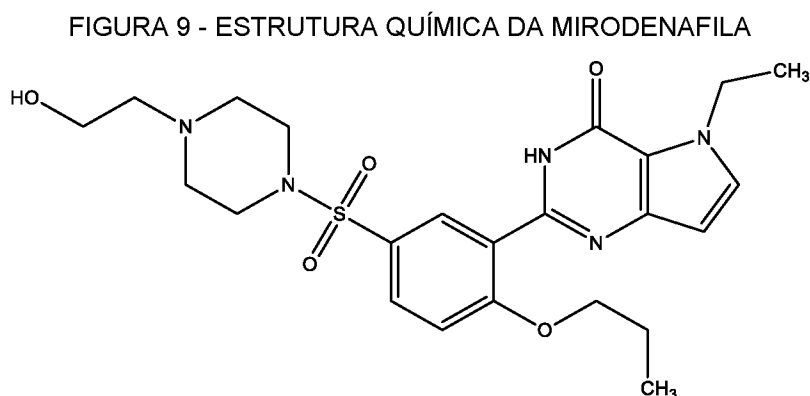
FONTE: O Autor (2019)

O Zydena® (udenafila 25, 50, 75, 100 e 200 mg) é um medicamento que foi desenvolvido por pesquisadores coreanos e comercializado a partir de 2005. Atualmente é comercializado na Coreia, Rússia e Brasil.

A udenafila inicia sua ação a partir de 60-240 minutos após a administração, com duração média de ação de até 12 horas. A meia vida é de aproximadamente 10-13 horas (ZHAO, 2011).

3.1.5.7 Mirodenafila

Possui nome IUPAC 5-etil-2-[5-[4-(2-hidroxietil)piperazina-1-il]sulfonil-2-propoxifenil]-7-propil-1H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona, número CAS 862189-95-5 e fórmula molecular $C_{26}H_{37}N_5O_5S$. A estrutura química da mirodenafila é apresentada na FIGURA 9.



FONTE: O Autor (2019)

A mirodenafila (Mvix®) é um iPDE5 desenvolvido e comercializado na Coreia desde 2007. As doses comercializadas são 50 mg, 100 mg e 150 mg.

A mirodenafila inicia sua ação a partir de 60-120 minutos após a administração, com duração média de ação de até 6 horas. A meia vida é de aproximadamente 2,5 horas (PAICK *et al*, 2008).

3.2 Revisão sistemática e meta-análise

A enorme disponibilidade de estudos acompanhada de uma ampla variabilidade de qualidade metodológica, bem como o antagonismo entre resultados de trabalhos científicos publicados, leva à necessidade de produção

de meios que visam sintetizar o acesso à informação e conduzir o profissional a decidir pela melhor conduta a ser adotada (WANNMACHER; FUCHS, 2000; CORDEIRO *et al.*, 2007; LOPES, 2008).

É dentro desse contexto que nasce a Medicina Baseada em Evidências (MBE), representante do elo entre a ciência e a prática clínica. Através de ferramentas epidemiológicas e estatísticas, aliadas ao uso da informática e de metodologia científica, a MBE promove a reunião de resultados e comprovações científicas existentes e disponíveis na literatura mundial atual (com boa validade interna e externa) com a finalidade de aplicá-los à prática clínica. Assim, promove-se a utilização racional da informação científica reunindo experiência com a capacidade de analisar dados científicos e obtendo a melhoria da qualidade da assistência médica (LOPES, 2000; AKOBENG, 2005; MANCHIKANTI, 2008).

Visando otimizar benefícios e minimizar riscos e custos, contribuindo para a melhoria da qualidade da assistência oferecida e alcançando um tratamento mais correto e ético, a conduta terapêutica baseada em evidências é aceita como o padrão ouro do cuidado à saúde (ATALLAH; CASTRO, 1998; LOPES, 2000; WANNAMACHER; FUCHS, 2000).

A revisão sistemática (RS) da literatura científica constitui um método para a avaliação de um conjunto de dados e desfechos clínicos, como segurança e eficácia de determinado medicamento, por exemplo. Essencialmente, a utilidade das revisões sistemáticas reside na sua função de integrar informações advindas de um conjunto de estudos conduzidos aleatoriamente a respeito de uma determinada intervenção (ATALLAH, 1997).

As revisões sistemáticas podem ainda ser acompanhadas de meta-análises (MA). As MA correspondem à síntese estatística dos dados obtidos por meio da busca sistemática e, portanto, possuem a capacidade de aumentar o poder estatístico das RS. Elas têm a capacidade de produzir uma estimativa meta-analítica única e mais precisa da magnitude dos efeitos de uma intervenção terapêutica, uma vez que detectam possíveis diferenças (heterogeneidade) entre os estudos selecionados, reduzindo o intervalo de confiança, além de serem relativamente fáceis no que concerne à sua interpretação, apresentando uma validade externa superior a dos estudos individuais (BERWAGNER *et al.*, 2007; DIB, 2007). Assim, devido a sua transparência, consistência e reduzido viés, as

revisões sistemáticas com meta-análises ocupam o topo da hierarquia da evidência na avaliação de desfechos de intervenções em saúde, tais como eficácia e segurança de medicamentos (ACHANA *et al.*, 2014; BIONDI-ZOCCAI *et al.*, 2015).

Através das meta-análises tradicionais não é possível avaliar mais de duas intervenções simultaneamente, o que limita a tomada de decisão quando a condição médica em estudo envolve múltiplas opções relevantes de tratamento (CATALA-LOPEZ *et al.*, 2014). Esta limitação pode ser sobrepujada pelo emprego de meta-análises em rede, as quais permitem realizar comparações diretas (como as meta-análises tradicionais), bem como comparações indiretas entre intervenções em saúde (GRECO *et al.*, 2015). Estas comparações indiretas podem ser conduzidas por meio de um comparador comum entre intervenções.

As meta-análises, as quais têm se tornado cada vez mais populares para guiar tomadas de decisão em saúde, são definidas como uma síntese estatística de todas as evidências disponíveis acerca de um determinado desfecho (GE *et al.*, 2016). Em comparação com as meta-análises tradicionais, as meta-análises em rede permitem a inclusão de maior número de estudos primários na análise, além da estimativa da eficácia relativa de múltiplas intervenções e a classificação das mesmas em rankings de acordo com o desfecho avaliado (BAFETA *et al.*, 2014).

3.3 Identificação e quantificação de iPDE5 em plasma

O monitoramento terapêutico de drogas (TDM), área das análises clínicas e toxicológicas, é a prática clínica que mede a concentração (em vários fluidos biológicos) de determinado fármaco, visando otimizar as devidas dosagens e, muitas vezes, minimizar os efeitos adversos. Através dessa ferramenta, o TDM possibilita a individualização posológica e a otimização da eficácia dos tratamentos farmacológicos, além de garantir a segurança do paciente. Com isso, a interpretação das concentrações em termos de parâmetros clínicos relevantes influenciará diretamente os procedimentos de prescrição do devido medicamento (KANG, J. S.; LEE, M. H., 2009).

Considerando o uso dos iPDE5, tais fármacos só devem ser consumidos mediante prescrição médica, pois faz-se necessário o diagnóstico da DE e a avaliação da saúde do paciente (presença de comorbidade, uso de medicamentos, entre outros). Entretanto, pesquisas já identificaram o uso impróprio ou excessivo dos iPDE5, cujos principais propósitos, são intensificar o desempenho sexual, evitar a ejaculação precoce e aumentar o prazer. Desta forma, os iPDE5 passaram a compor o rol de medicamentos conhecidos como “drogas de estilo de vida”, já que são vistos como ferramentas de conforto, felicidade e recuperação da autoestima (SMITH, K. M.; ROMANELLI, F., 2005; FREITAS *et al*, 2008). Curiosamente, os iPDE5 são os medicamentos mais falsificados no Brasil (AMES, J.; SOUZA, D. Z., 2012).

Portanto, o uso abusivo e recreacional dos iPDE5, muitas vezes com o uso concomitante de substâncias ilícitas e outros medicamentos, torna os usuários susceptíveis aos eventos adversos, além de exacerbar os efeitos tóxicos devido à superdosagem muitas vezes utilizada. Os principais efeitos adversos relacionados aos iPDE5 são: cefaleia, rubor, congestão nasal e distúrbios visuais. Contudo, há relatos de efeitos mais relevantes, como hipotensão, convulsões, alterações neurológicas, síncope e, em alguns casos, ereções extremamente prolongadas com lesão da musculatura peniana e morte (SMITH *et al*, 2013).

Por isso, para manejo dos casos de intoxicação e para otimização da terapia estabelecida, é de extrema importância que os laboratórios bioanalíticos, especialmente os de hospitais de emergência, disponham de método desenvolvido e validado para identificação e quantificação dos iPDE5 no plasma.

A técnica analítica mais utilizada nos últimos anos para identificação e quantificação dos iPDE5 no plasma humano, tanto na análise isolada (KIM *et al*, 2003; RAMAKRISHNA *et al*, 2004; TOQUE *et al*, 2008; ALKHARFY, 2009; LAKE *et al*, 2009; JUNG *et al*, 2010; KIM *et al*, 2012) como simultânea (BAE *et al*, 2008; KU *et al*, 2009; CHALLA *et al*, 2010; CHO *et al*, 2013) dos fármacos, envolve a cromatografia líquida e a espectrometria de massas.

Para análise simultânea de fármacos, o acoplamento de um cromatógrafo à líquido com o espectrômetro de massas combina as vantagens da cromatografia (alta seletividade e eficiência de separação) com as vantagens da espectrometria de massas (aumento adicional da seletividade,

sensibilidade e resolução). Esses pontos são muito importantes, pois os iPDE5 possuem estruturas químicas e propriedades físico-químicas similares, o que, somente através da cromatografia à líquido seria difícil devido aos tempos de retenção de cada analito serem muito próximos, prejudicando então a separação dos mesmos e consequentemente suas determinações com precisão e exatidão (USP 40).

Até o momento não há método desenvolvido e validado na literatura científica considerando a análise simultânea de todos os iPDE5 no plasma. O único método (CLAE-EM/EM) descrito avaliou cinco (mirodenafila, sildenafil, tadalafila, udenafila e vardenafila) dos sete iPDE5 e os seus metabólitos, considerando o cabelo como matriz biológica (LEE *et al*, 2015).

3.3.1 Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas

A cromatografia líquida consiste em uma técnica físico-química de separação, baseada na migração diferencial dos compostos de uma mistura, conforme as interações que ocorrem com a fase móvel e a fase estacionária (TONHI *et al.*, 2002).

O espectrômetro de massas é um instrumento que permite determinar a massa, carga, estrutura e propriedades físico-químicas de compostos eletricamente carregados por um sistema de ionização, ou íons previamente formados pela dissociação molecular induzida por colisão. Assim, o resultado de uma análise por EM se dá através de um espectro, onde a abscissa corresponde à razão entre a massa e o número de cargas do íon (m/z) e a ordenada está relacionada à sua intensidade. Outro parâmetro de grande importância em análises por EM é a Resolução, que consiste na capacidade de um Espectrômetro de Massas separar dois íons distintos (IUPAC, 2014).

O espectrômetro de massas é composto fundamentalmente por uma fonte de ionização, um analisador e um detector (LIM; LORD, 2002). A diferença entre esses componentes distingue os tipos de técnicas as quais independentemente da escolha, exige primeiramente que a amostra seja

ionizada em uma fonte de ionização (SNYDER; KIRKLAND; GLAJCH, 1997; GLISH; VACHET, 2003).

Com o desenvolvimento das fontes de ionização a pressão atmosférica a partir do final da década de 80, o acoplamento Cromatografia Líquida (CL) com a Espectrometria de Massas (EM) aumentou consideravelmente a capacidade analítica dos laboratórios. Tal combinação propiciou a evolução no que diz respeito à sensibilidade, seletividade, velocidade de análise e facilidade no desenvolvimento de métodos analíticos.

As fontes de ionização com melhor desempenho no acoplamento CL-EM são a Ionização por Electrospray (ESI) e a Ionização Química a Pressão Atmosférica (APCI), em que há a formação de íon $[M+H]^+$ (massa molecular mais um hidrogênio) ou outros adutos no modo positivo; e $[M-H]^-$ (massa molecular menos um hidrogênio) com outros adutos aniônicos (KORFMACHER, 2005; HOLCAPEK *et al.*, 2008; LANÇAS, 2009). Ambas as técnicas de ionização são extensamente utilizadas na análise de fármacos, metabólitos e produtos de degradação (SMYTH, 2005). Além disso, ocorrem a pressão atmosférica e utilizam alta voltagem para fornecer ionização necessária à formação de íons, aos quais podem ser detectados e quantificados (KORFMACHER, 2005).

A ESI é o mais utilizado dos processos de ionização em laboratórios analíticos, e preferível, principalmente para análise de compostos polares, termolábeis, ou compostos que geram íons multiplamente carregados. Na ESI, a amostra é dissolvida em um solvente e submetida a um tubo capilar mantido em alta voltagem. Ao sair deste capilar, são formadas pequenas gotas altamente carregadas (spray) que sofrem o processo de dessolvatação, diminuindo seu tamanho a ponto que a densidade das cargas ultrapassa a tensão superficial, tendo a “explosão colômbica” e a formação de gotículas bem menores. Essa explosão é subsequente, chegando a um ponto em que os íons formados são conduzidos para o interior do analisador pelos efeitos de atração eletrostática e pelo vácuo (KORFMACHER, 2005; DASS, 2007; CHIARADIA *et al.*, 2008).

Este tipo de fonte promove uma ionização suave, ao qual mantém intacta a molécula com uma ou múltiplas cargas positivas ou negativas de acordo com o sistema dado ao capilar de ionização da amostra. Além disto, este sistema trabalha muito bem com mistura de solventes aquosos e orgânicos sendo,

portanto, o mais apropriado para a hifenação com o cromatógrafo à líquido em análises quantitativas analíticas e bioanalíticas.

Adicionalmente, ESI é uma técnica rápida, sensível, capaz de investigar matrizes complexas com alta sensibilidade e, ainda, com vantagem na análise de compostos termicamente sensíveis, o que justifica seu amplo uso (VAN BRAMER, 1997; DOOLEY, 2003; GLISH; VACHET, 2003; NIESSEN, 2003).

Após a produção de íons, estes serão determinados pelos analisadores com base na sua relação m/z (GLISH; VACHET, 2003). A escolha do melhor tipo de analisador depende da resolução desejada, do intervalo de massas a ser analisado e do limite de detecção para cada aplicação (VAN BRAMER, 1997). Na atualidade existem cinco principais analisadores de massas, os quais são divididos em dois grupos: analisadores de transmissão e os de captura. Nos analisadores de transmissão, os íons deixam a fonte de ionização e são transmitidos até o detector através de um campo eletromagnético. Nos analisadores de captura, os íons são armazenados dentro do analisador através de um campo eletromagnético onde podem ser avaliados ou injetados para outra fonte externa de íons (VAN BRAMER, 1997; GLISH; VACHET, 2003). Como exemplos de analisadores de transmissão, o mais comum é o quadrupolo simples o qual fornece o espectro de massas de cada pico cromatográfico eluído de um cromatógrafo líquido (KORFMACHER, 2005). Nesse contexto, o triplo quadrupolo que, embora não seja o mais comum, é o mais utilizado para doseamentos analíticos e bioanalíticos, o qual possui, adicionalmente, fundamental importância na identificação de compostos (VAN BRAMER, 1997; KORFMACHER, 2005; CATALDI; BIANCO; ABATE, 2008).

Os analisadores tipo triplo quadrupolo são compactos, rápidos e de alta eficiência de transmissão e consistem basicamente em quatro barras cilíndricas dispostas paralelamente. Dentro do espectrômetro de massas, um campo elétrico direciona os íons da fonte de ionização e para dentro dos quadrupolos. A transmissão se dá pela aplicação de rádio frequência com amplitude variável e corrente de voltagem DC aplicada aos eletrodos, os quais oscilam o campo elétrico. Íons que estão em ressonância com o campo elétrico são transmitidos até o detector (VAN BRAMER, 1997). A grande vantagem desta técnica está nos recursos de análise sequencial, também conhecida como espectrometria de “massas *in tandem*” (EM-EM), a qual é muito utilizada em estudos de

bioequivalência e de biodisponibilidade (CASS; DEGANI, 2001; KORFMACHER, 2005).

O analisador do tipo triplo quadrupolo possui dois sistemas seletivos de filtros de massas, os quais são dispostos em série sequenciais. Íons de particular massa/carga (precursores) são selecionados em um primeiro filtro de massas sendo direcionados para uma câmara ou cela de colisão, onde são acelerados e colidem com um gás inerte, formando fragmentos. Isto aumenta significativamente a especificidade da detecção de uma determinada molécula, pois os fragmentos dos íons formados são característicos para cada composto, o que permite definir adicionalmente, a classe de cada molécula precursora (DOOLEY, 2003). Após a passagem dos íons pelo analisador estes são transmitidos até o detector, gerando um sinal através da formação de elétrons secundários que são amplificados, ou induzindo uma corrente gerada por uma carga móvel.

3.3.2 Validação de métodos bioanalíticos

Conforme a resolução RDC n° 27 de 17 de maio de 2012 da ANVISA, métodos bioanalíticos caracterizam-se por serem métodos analíticos utilizados na determinação quantitativa de analitos em matrizes biológicas (BRASIL, 2012). É essencial para esses ensaios que os laboratórios forneçam resultados confiáveis, deste modo, é feita a validação do método, cujo objetivo é garantir, através de estudos experimentais, que o método é apropriado para a finalidade pretendida (BRASIL, 2003).

Os parâmetros fundamentais utilizados na validação de métodos bioanalíticos, de acordo com a resolução RDC n° 27/ 2012 da ANVISA e com os guias internacionais para validação de ensaios bioanalíticos da FDA de 2018 e da EMA de 2011 são: seletividade, limite inferior de quantificação, curva de calibração, precisão, exatidão, recuperação, efeito matriz, efeito residual e estabilidade (FDA, 2018; BRASIL, 2012; EMA, 2011).

3.3.2.1 Limite inferior de quantificação

O limite inferior de quantificação (LIQ) é definido como menor concentração do analito (detectável com relação sinal/ruído ≥ 10) na curva de calibração preparada na matriz, podendo ser determinado quantitativamente com precisão e exatidão aceitáveis (BRASIL, 2012; PETERS *et al.*, 2007; TIWARI; TIWARI, 2010).

3.3.2.2 Seletividade

Consiste na capacidade do método em diferenciar o analito de interesse na presença de outros compostos que possam estar presentes na matriz biológica (FDA, 2018; IUPAC, 2014).

Devem ser analisadas amostras da matriz biológica obtidas de, no mínimo, seis fontes distintas. Quando a matriz biológica for plasma, devem ser empregadas quatro amostras normais, uma lipêmica e uma hemolisada (BRASIL, 2012). Os resultados devem ser comparados com aqueles obtidos nas amostras processadas do LIQ (BRASIL, 2012).

As respostas de picos interferentes próximo ao tempo de retenção do analito devem ser inferiores a 20% da resposta do analito nas amostras do LIQ. As respostas de picos interferentes próximos ao tempo de retenção do padrão interno (PI) devem ser inferiores a 5 % da resposta do padrão interno (PI) (BRASIL, 2012).

3.3.2.3 Curva de Calibração

A curva de calibração consiste na capacidade do procedimento bioanalítico em demonstrar que os resultados obtidos (áreas dos picos) são diretamente proporcionais às concentrações do analito na amostra, sendo fundamental que essa relação seja contínua e reprodutível (FDA, 2018). Com base na linearidade, na aplicação pretendida do método e nos limites de quantificação, é estabelecido o intervalo específico para a curva de calibração.

Esse intervalo corresponde à faixa entre os limites de quantificação inferior (LIQ) e superior (LSQ) de um método analítico e deve apresentar precisão e exatidão (FDA, 2018; 2012; EMA, 2011).

Uma curva de calibração deve ser gerada para cada analito e corrida analítica, utilizando-se a mesma matriz biológica proposta para o estudo (FDA, 2018; BRASIL, 2012; EMA, 2011).

Devem ser construídas e avaliadas, no mínimo, três curvas de calibração que incluam as análises das amostras BPN (sem analito e sem PI) e BPZ (matriz processada com adição de PI) e de, no mínimo, seis amostras de diferentes concentrações do padrão do analito adicionadas de PI (BRASIL, 2012). Além disso, a curva de calibração deve apresentar a equação que representa a relação entre a resposta do instrumento e as concentrações conhecidas do analito. Desvio menor ou igual a 20% em relação à concentração nominal para os padrões do LIQ, e desvio menor ou igual a 15% em relação à concentração nominal para os outros padrões de calibração (BRASIL, 2012).

Não suficiente, a curva de calibração deve atender no mínimo 75% dos padrões de calibração e no mínimo 6 padrões de calibração de concentrações diferentes, incluindo o LIQ e o LSQ (BRASIL, 2012).

3.3.2.4 Controles de qualidade (CQ)

Consistem em amostra de matriz adicionada do analito em concentração específica, usada para validar e monitorar o desempenho de um método bioanalítico e avaliar a integridade e validade dos resultados das amostras desconhecidas analisadas por este método em uma corrida (FDA, 2018; BRASIL, 2012). As amostras de controle de qualidade dentro do procedimento bioanalítico são:

- Controle de qualidade de baixa concentração (CQB): amostra de matriz adicionada do analito em concentração até 3 (três) vezes o limite inferior de quantificação do método (LIQ);
- Controle de qualidade de média concentração (CQM): amostra de matriz adicionada do analito em concentração próxima à média entre os limites inferior e superior de quantificação;

- Controle de qualidade de alta concentração (CQA): amostra de matriz adicionada do analito em concentração entre 75 e 85% da maior concentração da curva de calibração;
- Controle de qualidade de diluição (CQD): amostra de matriz adicionada do analito em concentração acima da maior concentração da curva de calibração (LSQ), analisada por meio de procedimento e proporção de diluição pré-definidos e especificados pelo laboratório bioanalítico;
- Controle de qualidade limite inferior de quantificação (CQ-LIQ): consiste em amostra de matriz com o analito na menor concentração da curva de calibração.

Para as amostras de CQ, o critério de aprovação é que no mínimo 67% de todos os CQs e no mínimo 50% dos CQs de cada concentração devem apresentar um desvio que não ultrapasse 15% em relação aos seus valores nominais (EMA, 2011; BRASIL, 2012; FDA, 2018).

3.3.2.5 Precisão e Exatidão

A precisão reflete o grau de concordância entre os valores obtidos através da repetição de um procedimento experimental, sob condições específicas. Quanto maior a proximidade dos resultados das múltiplas mensurações, mais preciso o procedimento (ICH, 2005; IUPAC, 2014). O resultado é expresso por meio do desvio padrão relativo (DPR), também denominado como coeficiente de variação (CV) (FDA, 2018; BRASIL, 2012; EMA, 2011).

A precisão deve ser determinada em uma mesma corrida (precisão intracorrída) e em, no mínimo, três corridas diferentes (precisão intercorridas). Em cada corrida devem ser realizadas no mínimo cinco replicatas em, pelo menos, cinco concentrações: LIQ, CQB, CQM, CQA e CQD. O ensaio de precisão intercorridas deve abranger corridas em dias distintos. A precisão deve ser expressa como desvio padrão relativo (DPR) ou coeficiente de variação (CV%), não se admitindo valores superiores a 15%, exceto para o LIQ, para o

qual se admitem valores menores ou iguais a 20% (BRASIL, 2012), segundo a fórmula a seguir:

EQUAÇÃO 1

$$CV = \frac{\text{Desvio Padrão} \times 100}{\text{Concentração média experimental}}$$

A exatidão corresponde à concordância entre o resultado obtido de uma medição em relação ao seu valor considerado como referência (IUPAC, 2014). Este ensaio bioanalítico é expresso pelo Erro Padrão Relativo (EPR) (FDA, 2018; BRASIL, 2012; EMA, 2011).

A exatidão deve ser determinada em uma mesma corrida analítica (exatidão intracorrída) e em, no mínimo, três corridas diferentes (exatidão intercorridas). Em cada corrida devem ser realizadas no mínimo cinco replicatas em, pelo menos, cinco concentrações: LIQ, CQB, CQM, CQA e CQD. A exatidão é expressa pelo Erro Padrão Relativo (EPR), não se admitindo valores fora da faixa de $\pm 15\%$ do valor nominal, exceto para o LIQ, para o qual não se admitem valores fora da faixa de $\pm 20\%$ (do valor nominal, segundo a fórmula a seguir:

EQUAÇÃO 2

$$EPR = \frac{(\text{Concentração média experimental} - \text{Valor nominal}) \times 100}{\text{Valor nominal}}$$

3.3.2.6 Recuperação

O EMA e a ANVISA não requerem a determinação deste parâmetro, sendo recomendada somente pelo guia da FDA (BRASIL, 2012; EMA, 2011). O método pode ser validado independente da sua capacidade de recuperação, desde que sejam comprovadas precisão e exatidão (BRASIL, 2012).

Contudo, conforme o FDA, a recuperação mensura a eficiência do processo de extração, ou seja, avalia a capacidade do método de preparação de

amostra em extrair os analitos a partir das amostras biológicas. Este parâmetro é usualmente relatado em porcentagem (FDA, 2018).

3.3.2.7 Efeito matriz

Representa o efeito que outros compostos presentes na matriz podem apresentar sobre a quantificação do analito (SHAH *et al.*, 2000). Este critério está vinculado à seletividade da técnica. Em técnicas pouco seletivas, como a fotometria, os interferentes normalmente aparecem na forma de picos visíveis. Já em técnicas mais seletivas, como a cromatografia a líquido acoplada à espectrometria de massas, os interferentes podem não ser visíveis na razão massa/carga ou transição monitorada, contudo podem desencadear a supressão ou o aumento do sinal, alteração da linha de base, formação de cauda na saída cromatográfica, além de impactar no tempo de retenção do analito (GONZÁLEZ *et al.*, 2014).

Nesse ensaio, devem ser analisadas amostras de matrizes biológicas processadas, posteriormente adicionadas de analito e PI, e soluções, nas mesmas concentrações das amostras de CQB e CQA. Quando a matriz biológica for plasma, devem ser analisadas oito amostras de fontes distintas, sendo quatro normais, duas lipêmicas e duas hemolisadas. Para cada amostra deve ser obtido o fator de matriz normalizado (FMN), conforme a equação a seguir:

EQUAÇÃO 3

$$\text{FMN} = \frac{\text{Resposta do analito em matriz} / \text{Resposta do analito em solução}}{\text{Resposta do PI em matriz} / \text{Resposta do PI em solução}}$$

O Coeficiente de variação (CV) dos FMNs relativos a todas as amostras deve ser inferior a 15% (BRASIL, 2012).

3.3.2.8 Efeito residual

Consiste no efeito gerado pelo aparecimento ou aumento do sinal do analito ou do padrão interno, proveniente da contaminação por amostras analisadas anteriormente. Este fenômeno ocorre principalmente em análises de amostras subsequentes ou após a injeção de amostras concentradas. O ensaio visa a garantir que análises anteriores não comprometam os resultados de outras corridas analíticas (VIEIRA *et al.*, 2013).

3.3.2.9 Estabilidade

Visando conhecer o comportamento das substâncias de interesse em solução e em matriz biológica e para obter resultados confiáveis, torna-se fundamental avaliar a estabilidade do analito durante o processo de validação (BRASIL, 2012).

3.3.2.9.1 Estabilidade dos analitos e padrão interno em matriz biológica

As condições de realização dos estudos de estabilidade devem reproduzir as condições de armazenamento, preparo e análise das amostras em estudo, utilizando um conjunto de matriz biológica fortificada com o padrão interno e analitos (BRASIL, 2012).

Devem ser empregadas no mínimo três amostras (de CQB e CQA), as quais devem ser analisadas imediatamente após sua preparação e após serem submetidas às condições de ensaio aplicáveis. A concentração das amostras deve ser determinada por meio de uma curva de calibração recém preparada (BRASIL, 2012).

A estabilidade é demonstrada quando não se observar desvio superior a 15% da média das concentrações obtidas com relação ao valor nominal (BRASIL, 2012).

No estudo da estabilidade após *ciclos de congelamento e descongelamento*, as amostras devem ser congeladas à temperatura indicada

para o armazenamento e mantidas por no mínimo 12 horas, sendo então submetidas ao descongelamento à temperatura ambiente. Quando completamente descongeladas, as amostras devem ser novamente congeladas à temperatura indicada para o armazenamento por, no mínimo, 12 horas, e assim sucessivamente, quantificando-se o analito nas amostras após o último ciclo (BRASIL, 2012).

Considerando o estudo de estabilidade de *curta duração*, as amostras devem ser processadas e analisadas após permanecerem a temperatura ambiente, por tempo superior ao que as amostras em estudo serão mantidas nas mesmas condições durante o estudo (BRASIL, 2012).

Para análise da estabilidade de *longa duração*, as amostras devem ser processadas e analisadas após serem armazenadas por período que exceda o intervalo de tempo compreendido entre a coleta da primeira amostra em estudo e a análise da última amostra. A temperatura utilizada no estudo de estabilidade deve reproduzir a temperatura a que forem armazenadas as amostras em estudo (BRASIL, 2012).

Por fim, no estudo de *estabilidade pós-processamento*, as amostras devem ser processadas e mantidas sob as mesmas condições de análise das amostras em estudo. O período deve ser superior ao intervalo de tempo compreendido entre o término de preparo das amostras e o final da corrida analítica mais longa (BRASIL, 2012).

3.3.2.9.2 Estabilidade dos analitos e padrão interno em solução

Além da estabilidade em matriz, deve ser demonstrada a estabilidade do analito e do PI em, no mínimo, três amostras da solução primária de maior concentração e da solução de trabalho de menor concentração por tempo superior ao período de uso ou armazenamento das mesmas. As soluções devem ser analisadas após serem mantidas sob as mesmas condições a que serão submetidas as soluções durante seu uso e armazenamento (BRASIL, 2012).

A estabilidade das soluções primária e de trabalho deve ser analisada por meio de uma diluição apropriada levando-se em consideração a faixa de linearidade. A média das respostas instrumentais provenientes das soluções em

estudo deve ser comparada com a média daquelas obtidas utilizando-se soluções recém preparadas do analito e do PI (BRASIL, 2012).

As soluções serão consideradas estáveis quando não se observar desvio superior a 10% de suas respostas em comparação com as respostas das soluções recém preparadas (BRASIL, 2012).

CAPÍTULO 1

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA, SEGURANÇA E
TOLERABILIDADE DOS MEDICAMENTOS PARA O
TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL (iPDE5)

4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar uma revisão sistemática para localizar e selecionar ensaios clínicos randomizados (ECRs), por meio de bases de dados eletrônicas, referentes aos inibidores da fosfodiesterase 5 (sildenafil, tadalafila, vardenafila, udenafila, avanafila, lodenafila e mirodenafila) utilizados no tratamento da disfunção erétil para avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade;
- Analisar e interpretar as informações e dados coletados e realizar análises estatísticas (meta-análise em rede) a fim de comparar os medicamentos utilizados no tratamento da disfunção erétil (desfechos de eficácia, segurança e tolerabilidade) e delimitar os benefícios e riscos dos fármacos a partir das evidências encontradas;
- Analisar e interpretar análises estatísticas (meta-análise em rede) a fim de comparar os medicamentos utilizados no tratamento da disfunção erétil (desfechos de eficácia, segurança e tolerabilidade) para pacientes portadores de comorbidades, tais como diabetes e doença cardiovascular.

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 REVISÃO SISTEMÁTICA

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura sobre evidências primárias (Ensaio Clínico Randomizado – ECRs) de eficácia, segurança e tolerabilidade, considerando pacientes com disfunção erétil, em uso de qualquer inibidor da fosfodiesterase 5 (iPDE5).

O delineamento da pesquisa foi feito por meio das recomendações da Colaboração Cochrane descritas em “*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*” (THE COCHRANE COLLABORATION, 2011) e de acordo com as recomendações de Itens de Relatórios Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Meta-análises (PRISMA). A FIGURA 10 apresenta um esquema resumido das etapas do processo para realização da revisão sistemática de estudos primários. Todas as etapas foram conduzidas por dois revisores independentes, sendo consultado um terceiro pesquisador em caso de discordâncias durante as reuniões de consenso.

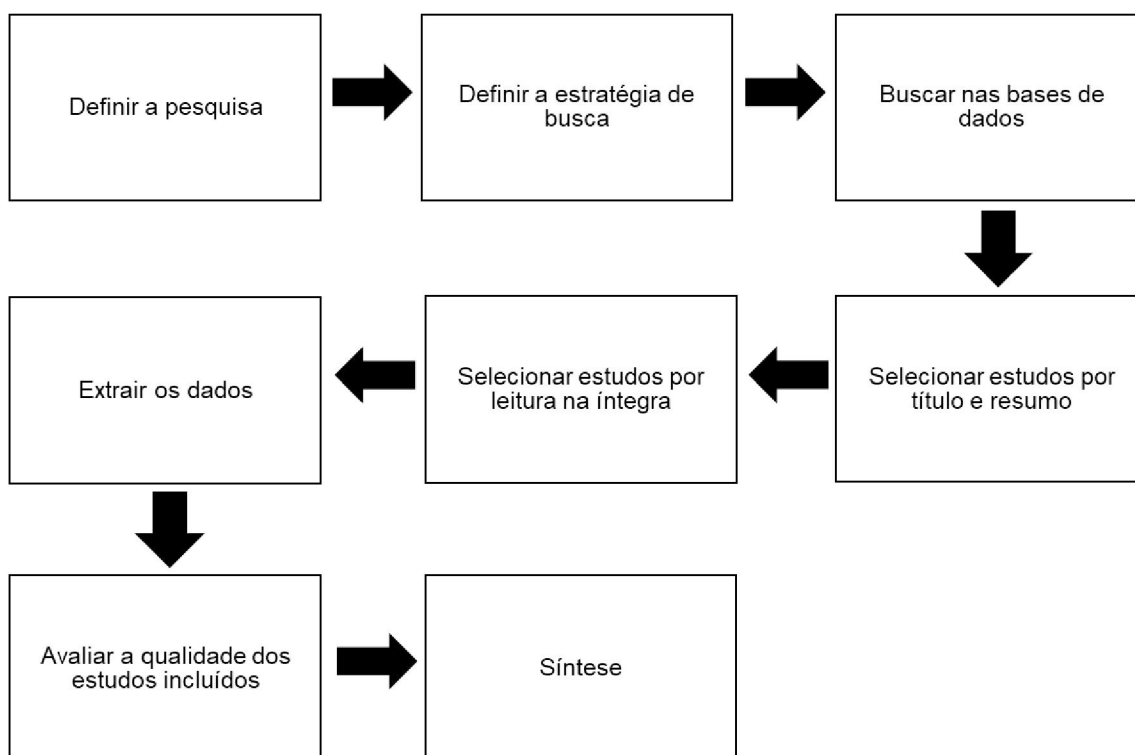


FIGURA 10 – O PROCESSO COMUM DE REVISÃO CONDUZIDO PARA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS PRIMÁRIOS.

FONTE: O Autor (2019).

A revisão sistemática foi realizada por meio de pesquisa nas seguintes bases de dados, sem limites de idioma ou data de publicação (atualização em setembro de 2017): Pubmed, SCOPUS e WEB OF SCIENCE, e complementada através de busca manual nas referências dos ECRs incluídos e por registros não indexados ou contato com autores. Para a busca dos trabalhos foram utilizados descritores relacionados à condição clínica, ao tipo de estudo e aos nomes dos medicamentos. Os descritores foram combinados com os operadores booleanos AND e OR. Ver estratégias de busca completas em Apêndices.

Os artigos selecionados foram, então, lidos independentemente na íntegra. Os estudos incluídos após a leitura completa tiveram seus dados extraídos em tabelas pré-elaboradas no Microsoft Excel, incluindo características gerais do estudo (por exemplo, nomes dos autores, ano de publicação, tamanho da amostra, idade dos pacientes e comorbidades), tratamentos avaliados e suas respectivas doses, aspectos metodológicos do estudo e resultados clínicos (eficácia, segurança e tolerabilidade).

5.1.1 Critérios de Inclusão

Os estudos incluídos deveriam abranger os critérios estabelecidos por meio do acrônimo PICOS (população, intervenção, comparador, desfechos e desenho do estudo), descritos a seguir:

1) População

Tendo como base este critério, foram incluídos para análise estudos com homens adultos (> 18 anos) com disfunção erétil (com ou sem comorbidades), os quais receberam terapia com qualquer um dos sete iPDE5 (avanafila, lodenafila, sildenafil, tadalafila, vardenafila, udenafila e mirodenafila). Foram considerados pacientes adultos e de qualquer etnia.

2) Intervenção terapêutica

A intervenção terapêutica consistiu no uso de um dos sete iPDE5 (avanafila, lodenafila, sildenafil, tadalafila, vardenafila, udenafila e mirodenafila), em qualquer concentração, regime posológico, tempo de tratamento e grupo de comparação.

3) Comparador

Foram considerados como controle o placebo ou outro iPDE5 (em qualquer dose ou regime terapêutico).

4) Desfechos

- ✓ Eficácia: alteração do escore no questionário IIEF;
- ✓ Segurança: eventos adversos (qualquer, relacionado à terapia, graves e comuns;
- ✓ Tolerabilidade: descontinuação por evento adverso, falha terapêutica ou ineficácia.

Em relação à segurança, para todas as terapias foi avaliado o número dos principais eventos adversos apresentados nos grupos de intervenção e controle. O desfecho de tolerabilidade ao tratamento foi estimado pela taxa de abandono (descontinuação) do estudo, devido à falta de eficácia ou à ocorrência de eventos adversos, comparando-se os grupos de intervenção e controle.

5) Desenho do estudo

Nesta revisão sistemática foram incluídos apenas ECRs fase II ou III, de qualquer desenho (paralelo ou *cross-over*).

5.1.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos ECRs com foco em outras patologias, estudos de farmacocinética, estudos de braço único (*single arm*), estudos de diagnóstico, de interação medicamentosa, revisões narrativas, editoriais, ensaios clínicos não-randomizados, estudos observacionais, revisões sistemáticas, resumos de congressos e estudos publicados em caracteres não-romanos.

5.2 Análise da qualidade metodológica e risco de viés

A qualidade metodológica atribuída a ensaios clínicos remete ao grau de confiança no qual o desenho, condução e análise do estudo limitam a ocorrência de viés. Essa qualidade foi avaliada através da escala de Jadad, que consiste em cinco perguntas que avaliam os domínios de randomização, cegamento e descrição de perdas e exclusão. As perguntas que devem ser respondidas para cada artigo selecionado para leitura na íntegra são:

- 1) O estudo foi descrito como randomizado?
- 2) O método de randomização é adequado?
- 3) O estudo foi descrito como duplo-cego?
- 4) O método de mascaramento foi usado adequadamente?
- 5) Foram descritas as perdas e desistências?

Para as perguntas 1, 3 e 5, cada resposta “sim” equivale a um ponto e cada resposta “não” equivale a zero. Já nas perguntas 2 e 4 cada resposta “sim” equivale a um ponto e cada resposta “não” equivale a um ponto negativo. Nos casos em que o estudo não apresentou respostas ou não foi claro quanto às questões 2 ou 4, o valor atribuído a estas foi zero. Artigos com valores abaixo de três pontos têm qualidade fraca, com valor igual a três são classificados como qualidade moderada e maior que três pontos qualidade elevada (JADAD, 1996). Esta avaliação contribui no conhecimento da qualidade metodológica apresentada pelos estudos, não sendo considerado como um critério de exclusão dos mesmos.

Além desta escala, o risco de viés dos estudos foi avaliado por meio da ferramenta da *Cochrane Collaboration* (THE COCHRANE COLLABORATION, 2011). Com essa ferramenta determina-se o quanto os resultados do estudo são confiáveis, a partir da análise do estudo em seis domínios, sendo considerados os seguintes vieses: viés de seleção, performance, detecção, atrito, publicação e outras fontes de vieses. Dentro do domínio viés de seleção, a geração da sequência de randomização e o sigilo desta alocação foram julgados. Para avaliação do nível de viés de performance e detecção, foi julgado o cegamento dos participantes do estudo, assim como dos profissionais envolvidos e dos avaliadores dos desfechos. Com relação ao viés de atrito, foi analisado se os desfechos foram avaliados na sua totalidade, sendo descritas as perdas e desistências; e no viés de publicação foi analisada a possibilidade de os dados reportados terem sido selecionados pelo autor (HIGGINS; GREEN, 2011). Além disso, foram considerados como “outros vieses” a participação, financiamento ou inserção da indústria farmacêutica e presença de conflito de interesses no ensaio clínico desenvolvido. Estudos que apresentaram alto risco de viés em algum dos domínios analisados não foram excluídos das meta-análises, sendo feita tal avaliação apenas para fins de diagnóstico da qualidade das evidências geradas com a revisão sistemática.

5.3 Análises estatísticas

Meta-análises convencionais (de pares) e em rede foram construídas para os principais desfechos sempre que possível. As meta-análises convencionais foram realizadas no software CMA (Comprehensive Meta-analyses) 2.0 considerando métodos Mantel-Haenszel e Inverso da Variância, dependendo da variável avaliada.

Meta-análises de rede, combinando evidências diretas e indiretas, foram realizadas usando o modelo Bayesiano a partir do método de simulação de *Markov Chain Monte Carlo* (MCMC), utilizando-se o software Addis, versão 1.16.7. Análises de transitividade foram realizadas comparando população, intervenções, controle e definições de resultados entre os estudos. Um parâmetro comum de heterogeneidade foi assumido para todas as comparações

e modelos de consistência foram construídos para cada rede. Optamos por uma análise conservadora de antecedentes não informativos (TURNER *et al.*, 2012; DIAS *et al.*, 2013).

Tanto para as meta-análises convencionais como para as meta-análises em rede, as medidas de efeito foram definidas como segue: *odds ratio* (OR) para desfechos dicotômicos e diferença entre médias (DM) para as variáveis contínuas. Os resultados foram reportados com intervalos de confiança (IC) para meta-análises tradicionais e intervalos de credibilidade (Icr) para as NMA, ambos de 95%. Ambos os modelos de efeito fixo e aleatório (randômico) foram testados em todas as meta-análises (convencionais e em rede). Para as meta-análises em rede, o modelo com o menor *deviation information criteria* - critério de informação de desvio (DIC) foi selecionado e a convergência do modelo foi obtida com base na inspeção visual das parcelas de Brooks-Gelman-Rubin e no fator de redução de escala (PSRF) ($1 < \text{PSRF} \leq 1,05$).

Para as meta-análises em rede, também foi realizada a análise de ranqueamento dos fármacos envolvidos, calculadas via *surface under the cumulative curve analyses* (SUCRA), em que avaliou-se a probabilidade de cada um dos iPDE5 ocupar cada uma das posições, estabelecendo-se a melhor e a pior terapia. A inconsistência entre as evidências geradas por comparações diretas e indiretas nas redes foi avaliada por meio do modelo de *node-splitting*, o qual avalia o nível de consistência existente entre os resultados das evidências diretas e indiretas. Uma vez detectada inconsistência (valores de $p < 0,05$), análises de sensibilidade foram realizadas a fim de localizar as possíveis fontes de discrepância (DIAS *et al.*, 2010). Sempre que possível, análises de sensibilidade considerando as características da população (por exemplo comorbidades), foram realizadas.

5.4 Análise de decisão multicritério

A *Stochastic Multicriteria Acceptability Analysis* - análise multicritério estocástica de aceitabilidade (SMAA) é um tipo de análise de decisão multicritério, sendo uma ferramenta útil para avaliar a relação risco-benefício dos tratamentos

de acordo com critérios simultâneos (como atributos de eficácia, segurança e tolerabilidade).

O benefício é descrito como um efeito potencial que move a condição do paciente da doença para a saúde. Por outro lado, o risco é um efeito potencial que move a condição do paciente da saúde para a doença. Esta ferramenta fornece uma avaliação holística, transparente e quantitativa da relação risco-benefício dos tratamentos investigados usando evidências de uma rede de ensaios clínicos com preferências desconhecidas ou parcialmente conhecidas (VAN VALKENHOE *et al*, 2012). Logo, usamos a abordagem SMAA para estimar o benefício-risco dos iPDE5 no tratamento da disfunção erétil. Um critério de benefício (eficácia como aumento do escore IIEF) e um critério de risco (eventos adversos (EA) relacionados ao medicamento) foram inicialmente considerados (cenário I).

Para fornecer uma breve visão geral das evidências, o modelo foi construído com preferências ausentes, ou seja, sem uma ordem de importância previamente estabelecida para os dois resultados. Placebo ou sildenafil 50 mg foram considerados a linha de base dos modelos. Cenários adicionais considerando outros critérios de risco (descontinuação devido a EA e descontinuação por falha - cenário II) ou EA individual (cefaléia, rubor, congestão nasal e distúrbio visual - cenário III) também foram construídos.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 REVISÃO SISTEMÁTICA

Empregando-se as estratégias de busca definidas para cada uma das três bases de dados, foram recuperadas 3403 citações após a remoção de duplicatas. Destas, 3038 foram excluídas com base no título e no resumo. Dos 365 registros lidos na íntegra, 182 artigos representando 179 ECRs diferentes preencheram os critérios de elegibilidade (50.620 pacientes). As referências completas dos estudos incluídos nesta revisão sistemática são apresentadas no Apêndice. A FIGURA 11 representa o processo de seleção dos estudos.

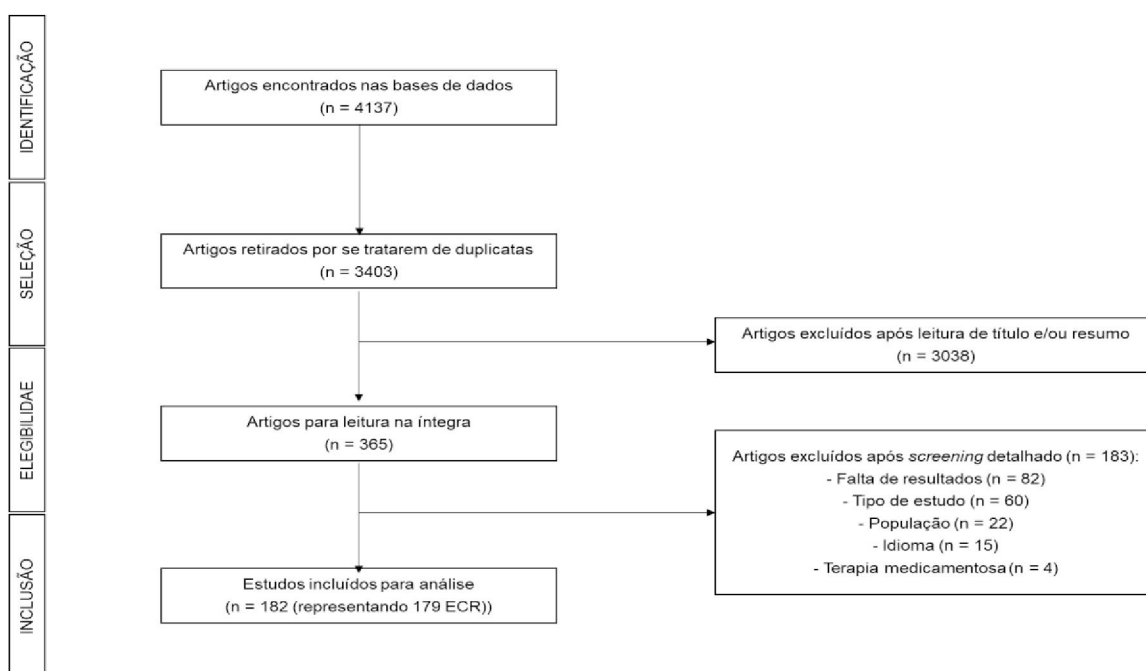


FIGURA 11 – FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE SELEÇÃO DE ARTIGOS (FLOWCHART PRISMA).

FONTE: Autor (2019).

Os estudos incluídos (publicados entre 1998 e 2017) foram realizados principalmente em um único país – Estados Unidos (67,6%). A mediana da idade dos homens foi de 55,5 anos (intervalo interquartil - IQR 52,5 - 58,0). A maioria dos estudos (55,9%) avaliou homens sem outras condições clínicas. As comorbidades mais relatadas foram: distúrbios cardiovasculares ou metabólicos (por exemplo, diabetes, hipertensão) em 31 estudos; hiperplasia benigna da

próstata (n = 17); depressão ou psicose (n = 9). A duração mediana do teste foi de 12 semanas (IQR 8 - 12). Os esquemas foram considerados flexíveis em 40 estudos. Placebo foi o comparador em 175 ensaios (96,2%). Os dados completos (dados basais) dos estudos incluídos nesta revisão sistemática são apresentados no Apêndice.

6.2 Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés

A média da escala de Jadad dos estudos incluídos nesta revisão sistemática foi de 3,27. Todos os estudos foram randomizados, apesar de alguns não descreverem corretamente o processo de randomização. A maioria dos estudos (93,3%) foi cegada, embora cerca de 80% não tenha descrito o método de cegamento. Os dados completos da avaliação da qualidade de Jadad dos estudos incluídos nesta revisão sistemática são apresentados no Apêndice.

Com base nas recomendações da Colaboração Cochrane e através da ferramenta disponível pela mesma, foi possível elaborar um gráfico de risco de viés dos estudos incluídos. Considerando os estudos incluídos nesse trabalho, o risco de viés global foi baixo-moderado (em torno de 55%) (FIGURA 12). Os dados completos da avaliação do risco de viés dos estudos incluídos nesta revisão sistemática são apresentados no Apêndice.

Apesar da subjetividade de algumas medidas de desfecho e da falta de padronização nos resultados reportados nos estudos (risco claro de viés para o domínio de cegamento de avaliação de resultados - 92,2%), nenhum outro problema foi detectado no viés de atrito e de reporte. A maioria dos ensaios foi de desenho paralelo (n = 153; 85,4%) e recebeu suporte financeiro de indústrias farmacêuticas (77,1%).

De maneira geral, de acordo com a avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática, pode-se observar que “outras fontes de viés” foi o domínio que promoveu maior ocorrência de risco de viés considerado alto para quase todos os estudos. Isso se deve aos conflitos de interesse entre pesquisadores e/ou patrocínios e financiamentos proporcionados por indústrias farmacêuticas para elaboração dos protocolos e condução dos respectivos ensaios clínicos.

Para os domínios de randomização, alocação e cegamento de desfechos, o risco de viés obtido foi moderado. Este resultado é justificado pelo fato de que a maioria dos estudos incluídos não explicou nem apresentou detalhes dos processos de randomização ou cegamento e manutenção do sigilo da alocação. Nos demais domínios evidenciou-se que a maioria dos estudos apresenta baixo risco de viés, sendo considerados de boa qualidade metodológica.

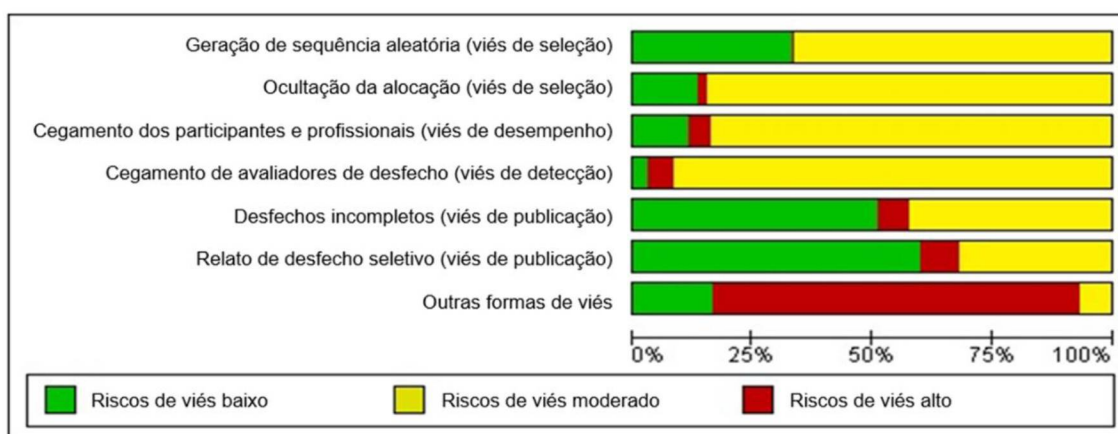


FIGURA 12 – AVALIAÇÃO GLOBAL DO RISCO DE VIÉS PELA FERRAMENTA COCHRANE
 FONTE: adaptado pelo Autor (2019).

6.3 Meta-análises

Em função da quantidade de estudos comparáveis obtida nesta RS, foi possível conduzir meta-análises comparando a classe iPDE5 (qualquer um dos fármacos em estudo) frente ao placebo e a outro iPDE5 para os desfechos de eficácia, segurança e tolerabilidade.

Foi possível construir meta-análises convencionais e meta-análises de rede (uma para cada um dos resultados de interesse). Todas as redes foram robustas, sem discrepância significativa entre a evidência direta e indireta para todos os pares de tratamentos (valores de *node-splitting* $p > 0,05$).

6.3.1 Meta-análises de eficácia

Além da meta-análise em rede, foi construído um gráfico de floresta (meta-análise convencional) para demonstrar visualmente a comparação dos fármacos (22 tratamentos avaliando diferentes doses de iPDE5) *versus* placebo. (FIGURA 13). O objetivo foi avaliar a tendência da melhor terapia, visto que se a mesma é melhor que o placebo, há grande probabilidade de ser melhor que as outras intervenções.

Os resultados dos desfechos contínuos foram sumarizados como diferenças de médias reportadas com um IC de 95%. Quando o IC toca ou cruza a linha vertical (linha da nulidade = 0), indica que o resultado não é estatisticamente significativo ($p > 0,05$), não sendo detectada diferença entre o efeito do tratamento e placebo. Quanto maior o valor de efeito, mais eficaz o tratamento (maior a pontuação do questionário IIEF).

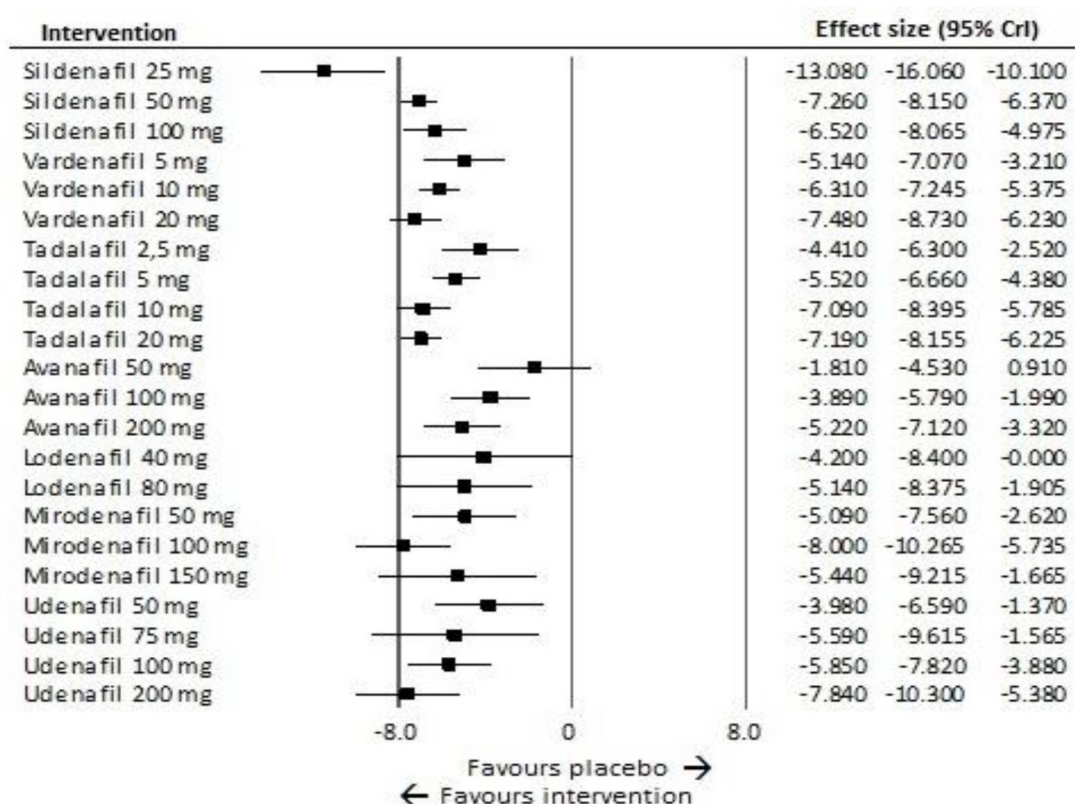


FIGURA 13 – GRÁFICO DE FLORESTA DA EFICÁCIA PARA OS iPDE5 EM DIFERENTES DOSAGENS

NOTA: os dados são mostrados como tamanho do efeito diferença entre médias (*mean difference*) e intervalo de confiança de 95%. As colunas três colunas à direita representam, respectivamente: valor de efeito, limite superior e limite inferior.

Em média, exceto avanafila 50 mg e lodenafila 40 mg, todos os tratamentos foram significativamente mais eficazes do que o placebo. Contudo, a sildenafil 25 mg está mais distante da linha da nulidade, demonstrando superioridade em relação às demais intervenções em aumentar a escala de pontuação (em aproximadamente 13 pontos) em relação ao placebo (valores de MD de 13.08 com 95% IC [16.06; 10.10]).

Esses resultados foram comprovados na meta-análise em rede, que considerou um total de 103 estudos (26.845 pacientes), fornecendo dados quantitativos sobre a eficácia (aumento do escore do IIEF) comparativa entre todos os tratamentos. A rede formada (23 nós) está representada na FIGURA 14. Os dados completos dos estudos incluídos para avaliação da eficácia, bem como a análise de *node-splitting* são apresentados no Apêndice.

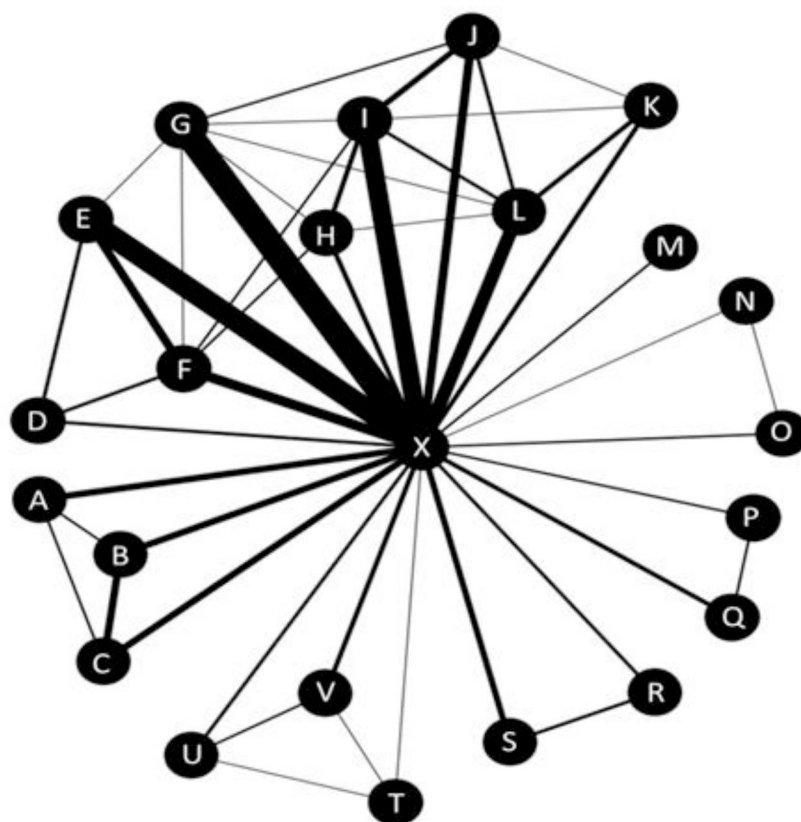


FIGURA 14 - DIAGRAMA DA REDE DE EFICÁCIA

NOTA: cada nó representa uma intervenção. A espessura das linhas é proporcional ao número de estudos para cada par de comparação. A: avanafila 50 mg; B: avanafila 100 mg; C: avanafila 200 mg; D: vardenafila 5 mg; E: vardenafila 10 mg; F: vardenafila 20 mg; G: sildenafil 50 mg; H: sildenafil 100 mg; I: tadalafila 20 mg; J: tadalafila 10 mg; K: tadalafila 2,5 mg; L: tadalafila 5 mg; M: sildenafil 25 mg; N: lodenafila 40 mg; O: lodenafila 80 mg; P: udenafila 75 mg; Q: udenafila 50 mg; R: udenafila 200 mg; S: udenafila 100 mg; T: mirodenafila 150 mg; U: mirodenafila 50 mg; V: mirodenafila 100 mg; X: placebo.

A análise de consistência (Figura 17 – porção superior em azul) demonstra que praticamente todas as doses dos fármacos são mais eficazes do que o placebo e que sildenafil 25 mg apresenta superioridade em relação às demais intervenções. Sildenafil 50 mg mostrou-se com melhor perfil de eficácia do que avanafil, baixas doses de tadalafila e udenafil. Tadalafila 5 mg, 10 mg e 20 mg também demonstraram ser significativamente mais eficazes do que algumas doses de avanafil e udenafil.

Considerando ainda os resultados do SUCRA (ver TABELA 4), sildenafil 25 mg e 50 mg e a tadalafila (10 mg e 20 mg) apresentaram boas probabilidades de serem considerados melhores intervenções (99%, 80%, 73% e 76%, respectivamente). A avanafil e a lodenafil foram as intervenções menos eficazes. Já o placebo, conforme esperado, foi a opção menos eficaz.

6.3.2 Meta-análises de segurança e tolerabilidade

Para a meta-análise convencional de incidência de EA (segurança) considerou-se 17 tratamentos *versus* placebo (FIGURA 15). O efeito do desfecho dicotômico foi calculado com OR.

Pode-se perceber, de maneira geral, que a maioria dos iPDE5 apresentam maior chance de causar EAs comparadas ao placebo. Apenas a avanafil 100 mg e a udenafil 50 mg atravessam a linha da nulidade, logo, estatisticamente, não apresentam diferenças comparadas ao placebo, sendo as alternativas mais seguras.

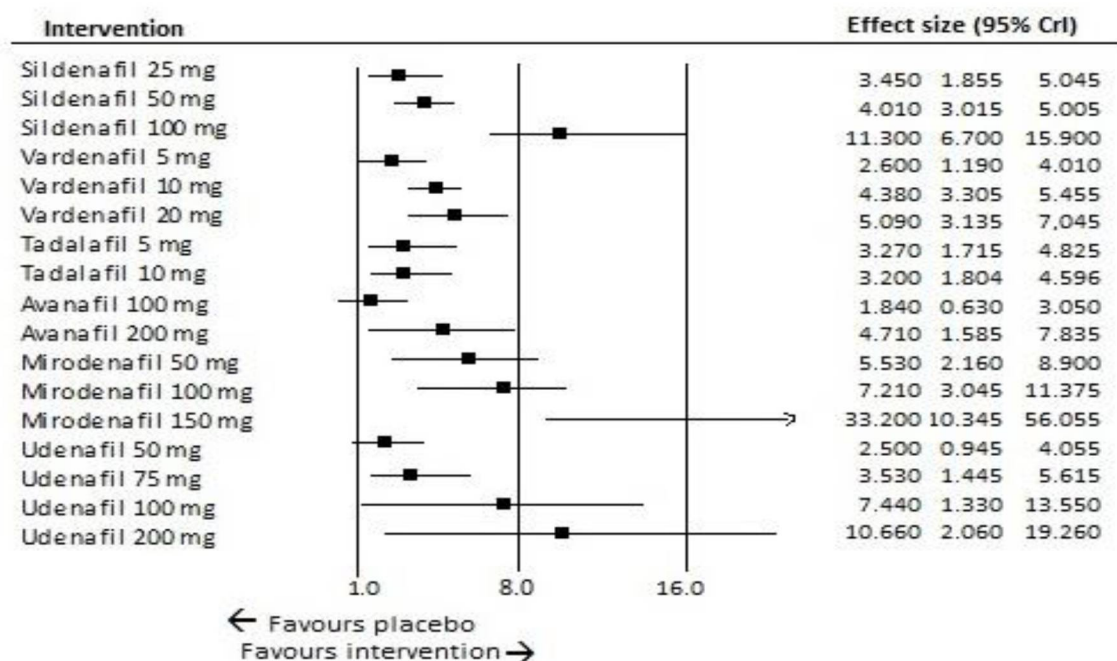


FIGURA 15 – GRÁFICO DE FLORESTA DE SEGURANÇA PARA OS IPDE5 EM DIFERENTES DOSAGENS

NOTA: os dados são mostrados como tamanho do efeito (odds ratio) e intervalo de credibilidade de 95%. As colunas três colunas à direita representam, respectivamente: valor de efeito, limite superior e limite inferior.

Na meta-análise em rede (19 nós), a ocorrência de EA relacionados à medicação foi abordada por 26 estudos (7.237 pacientes) (FIGURA 16). Os dados completos dos estudos incluídos na avaliação da segurança, através dos EA relacionados à medicação, bem como a análise de *node-splitting* são apresentados no Apêndice.

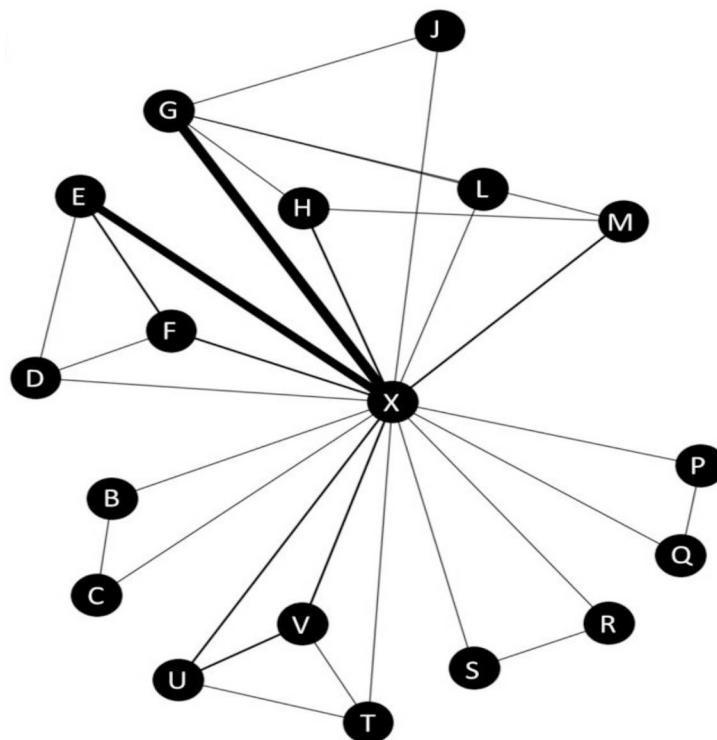


FIGURA 16 - DIAGRAMA DA REDE DE SEGURANÇA GERAL ATRAVÉS DE EA RELACIONADOS À MEDICAÇÃO PARA OS IPDE5 EM DIFERENTES DOSAGENS.

NOTA: cada nó representa uma intervenção. A espessura das linhas é proporcional ao número de estudos para cada par de comparação. A: avanafila 50 mg; B: avanafila 100 mg; C: avanafila 200 mg; D: vardenafila 5 mg; E: vardenafila 10 mg; F: vardenafila 20 mg; G: sildenafil 50 mg; H: sildenafil 100 mg; I: tadalafila 20 mg; J: tadalafila 10 mg; K: tadalafila 2,5 mg; L: tadalafila 5 mg; M: sildenafil 25 mg; N: lodenafila 40 mg; O: lodenafila 80 mg; P: udenafila 75 mg; Q: udenafila 50 mg; R: udenafila 200 mg; S: udenafila 100 mg; T: mirodenafila 150 mg; U: mirodenafila 50 mg; V: mirodenafila 100 mg; X: placebo.

A tabela de consistência (FIGURA 17 - porção inferior/amarelo) demonstra que os fármacos mirodenafila e sildenafil em altas doses (100 mg) apresentaram maiores diferenças significativas em relação a boa parte das demais intervenções, sendo então mais relacionados à ocorrência de eventos adversos (menos seguros). Diferenças significativas entre quase todos os tratamentos versus placebo foram obtidas (valores de OR variando de 0,09 com IC_{95%} [0,01; 0,49] a 0,40 [0,15; 1,08]), confirmando que o placebo foi a opção mais segura (em torno de 1,5%). A mirodenafila 150 mg foi a terapia menos segura (SUCRA em torno de 98%) juntamente com doses mais elevadas de sildenafil (100 mg) (SUCRA 86%) (TABELA 4 e FIGURA 18).

Para melhor visualização dos resultados dos principais desfechos (IIEF e incidência de EA relacionados à terapia), foi elaborado adicionalmente um gráfico que correlaciona os dados de SUCRA, disposto na FIGURA 18. Nesse

gráfico é possível delimitar 'zonas' ou 'regiões' com grupos de medicamentos de acordo com seu perfil. Farmácos como sildenafil baixas doses (25-50 mg) e tadalafila (10-20 mg) apresentam alta eficácia e boa segurança, enquanto fármacos como mirodenafila, udenafila e vardenafila altas doses, sildenafil 100 mg apresentam boa eficácia, porém são menos seguros. Avanafila, lodenafila e baixas doses de udenafila e vardenafila não parecem apresentar eficácia justificável para seu uso.

Avanafil 100 mg	1.34 (-0.56, 3.24)	-2.09 (-4.75, 0.63)	0.27 (-4.31, 4.91)	1.20 (-2.47, 4.97)	4.11 (1.16, 7.06)	1.57 (-2.64, 5.77)	1.20 (-1.86, 4.27)	-3.89 (-5.82, -2.0)	2.63 (0.20, 5.07)	9.15 (5.66, 12.72)	3.37 (1.27, 5.45)	3.18 (0.89, 5.50)	0.52 (-2.19, 3.15)	3.20 (1.16, 5.24)	1.61 (-0.60, 3.86)	1.95 (-0.84, 4.70)	3.95 (0.77, 7.05)	0.09 (-3.18, 3.34)	1.69 (-2.69, 6.17)	2.39 (0.28, 4.49)	3.61 (1.33, 5.84)	1.24 (-1.61, 4.03)
Avanafil 200 mg	2.49 (1.04, 6.60)	-3.41 (-6.10, -0.6)	-1.08 (-5.74, 3.48)	-0.10 (-3.90, 3.62)	2.77 (-0.22, 5.72)	0.27 (-3.98, 4.53)	-0.13 (-3.33, 2.98)	-5.22 (-7.18, -3.1)	1.28 (-1.14, 3.76)	7.83 (4.25, 11.32)	2.03 (-0.11, 4.09)	-0.83 (-0.49, 4.15)	1.97 (-3.58, 1.79)	0.29 (-0.20, 4.13)	0.60 (-1.95, 2.48)	2.61 (-2.16, 3.41)	2.61 (-0.54, 5.69)	-1.23 (-4.53, 1.98)	0.38 (-4.15, 4.79)	1.08 (-1.08, 3.16)	2.28 (-0.02, 4.49)	-0.08 (-2.98, 2.65)
-----	-----	Avanafil 50 mg	2.33 (-2.53, 7.48)	3.32 (-0.98, 7.48)	6.19 (2.02, 9.67)	3.63 (-0.94, 8.26)	3.28 (-0.44, 6.95)	-1.81 (-4.54, 0.90)	4.71 (1.58, 7.80)	11.33 (7.24, 15.32)	5.45 (2.29, 8.30)	5.27 (2.27, 8.31)	2.58 (-0.77, 5.90)	5.17 (2.52, 8.25)	3.69 (0.78, 6.63)	4.01 (0.66, 7.46)	6.04 (2.32, 9.68)	2.17 (-1.70, 5.95)	3.77 (1.12, 8.70)	4.49 (1.63, 7.37)	5.71 (2.64, 8.68)	3.32 (-0.18, 6.71)
-----	-----	-----	Lodenafil 40 mg	0.95 (-3.18, 5.07)	3.81 (-0.99, 8.53)	1.25 (-4.34, 6.86)	0.90 (-3.97, 5.82)	-4.20 (-8.4, -0.01)	2.32 (-1.40, 6.84)	8.89 (3.76, 13.95)	3.08 (-1.27, 7.36)	2.90 (-1.54, 7.29)	0.19 (-4.31, 4.85)	3.02 (-1.34, 7.32)	1.33 (-3.07, 5.74)	1.66 (-3.00, 6.30)	3.69 (-1.27, 8.44)	-0.22 (-5.20, 4.55)	1.38 (-4.28, 7.21)	2.10 (-2.18, 6.45)	3.30 (-1.06, 7.73)	0.95 (-3.74, 5.67)
-----	-----	-----	Lodenafil 80 mg	2.87 (-1.03, 6.80)	0.30 (-4.51, 5.37)	-0.02 (-4.06, 4.03)	-5.14 (-8.3, -1.91)	1.40 (-2.11, 4.94)	7.91 (3.61, 12.33)	2.12 (-1.23, 5.51)	1.96 (-1.51, 5.45)	-0.72 (-4.45, 3.08)	2.07 (-1.29, 5.44)	0.39 (-3.06, 3.82)	0.72 (-3.00, 4.44)	2.72 (-1.32, 6.78)	1.11 (-5.34, 3.03)	0.48 (-4.65, 5.48)	1.17 (-2.20, 4.60)	2.37 (-1.13, 5.84)	0.00 (-3.93, 3.88)	
4.00 (0.94, 17.1)	1.61 (0.34, 6.93)	-----	-----	-----	Mirodenafil 100 mg	-2.57 (-6.0, 1.22)	-2.91 (-5.6, -0.21)	-8.60 (-10.2, -5.72)	-1.49 (-4.18, 1.21)	5.06 (1.36, 8.73)	-0.74 (-3.18, 1.70)	-0.93 (-3.50, 1.70)	-3.59 (-6.5, -0.66)	-0.82 (-3.28, 1.65)	-2.48 (-5.03, 0.07)	-2.19 (-5.16, 0.90)	-0.15 (-3.49, 3.17)	-4.01 (-7.4, -0.59)	-2.42 (-6.98, 2.19)	-1.68 (-4.12, 0.75)	-0.50 (-3.20, 2.07)	-2.86 (-5.97, 0.15)
18.37 (3.07, 95.9)	7.13 (1.16, 40.1)	-----	-----	-----	Mirodenafil 150 mg	-0.32 (-4.24, 3.53)	-5.44 (-9.24, -1.7)	1.08 (-3.01, 5.15)	7.59 (2.77, 12.46)	1.81 (-2.12, 5.67)	1.65 (-2.39, 5.61)	-1.03 (-5.32, 3.17)	1.76 (-2.20, 5.63)	0.09 (-3.95, 4.01)	0.38 (-3.86, 4.63)	2.40 (-2.14, 6.87)	-1.44 (-6.10, 3.05)	0.17 (-5.45, 5.70)	0.87 (-3.05, 4.73)	2.06 (-2.00, 6.03)	-0.30 (-4.66, 3.93)	
3.06 (0.71, 12.0)	1.24 (0.26, 4.85)	-----	-----	-----	0.75 (0.39, 1.46)	0.16 (0.06, 0.46)	Mirodenafil 50 mg	-5.09 (-7.6, -2.63)	1.42 (-1.51, 4.32)	7.95 (4.21, 11.85)	2.17 (-0.43, 4.82)	1.99 (-0.81, 4.75)	-0.69 (-3.80, 2.40)	2.10 (-0.59, 4.75)	0.42 (-2.32, 3.14)	0.75 (-2.50, 3.89)	2.76 (-0.80, 6.21)	-0.50 (-4.69, 2.57)	1.21 (-4.34, 5.27)	2.40 (-1.46, 3.92)	0.03 (-0.38, 0.16)	
0.54 (0.15, 1.61)	0.21 (0.07, 0.63)	-----	-----	-----	0.14 (0.04, 0.32)	0.01 (0.01, 0.10)	0.18 (0.06, 0.44)	Placebo	6.52 (4.36, 8.65)	13.08 (10.06, 16.40)	7.26 (6.37, 8.15)	7.09 (5.78, 8.39)	6.30 (2.52, 6.30)	7.19 (6.23, 8.15)	5.52 (4.38, 6.66)	5.85 (3.89, 7.83)	7.84 (5.36, 10.28)	3.98 (1.38, 6.60)	5.59 (1.58, 9.63)	6.31 (5.38, 7.25)	7.48 (6.25, 8.75)	5.14 (3.03, 7.16)
6.11 (1.61, 21.8)	2.38 (0.71, 8.08)	-----	-----	-----	1.58 (0.41, 4.06)	0.35 (0.08, 1.26)	2.08 (0.68, 3.73)	11.36 (6.74, 19.3)	Sildenafil 100 mg	6.53 (3.17, 9.89)	0.75 (-0.02, 2.53)	0.56 (-1.40, 2.57)	-2.13 (-4.48, 0.29)	0.68 (-0.97, 2.30)	-1.02 (-2.79, 0.88)	1.32 (-3.15, 1.82)	-2.55 (-5.56, 0.54)	-0.92 (-2.32, 3.44)	-0.21 (-1.99, 1.61)	0.97 (-0.88, 3.96)	-1.39 (-3.93, 1.17)	
1.80 (0.43, 7.05)	0.73 (0.21, 2.63)	-----	-----	-----	0.47 (0.13, 1.36)	0.11 (0.03, 0.40)	0.63 (0.19, 1.83)	3.46 (2.07, 6.19)	0.11 (0.16, 0.57)	Sildenafil 25 mg	-5.79 (-8.8, -2.72)	-5.97 (-9.14, -2.7)	-8.63 (-12.12, -5.0)	-5.86 (-8.94, -2.7)	-7.33 (-10.69, -4.3)	-7.22 (-10.79, -3.6)	-5.24 (-8.0, -1.34)	-9.10 (-12.9, -5.16)	-7.48 (-12.5, -2.53)	-6.74 (-9.8, -3.57)	-5.58 (-8.78, -2.3)	-7.90 (-11.57, -4.3)
2.12 (0.57, 7.02)	0.87 (0.28, 2.59)	-----	-----	-----	0.58 (0.16, 1.38)	0.12 (0.03, 0.41)	0.75 (0.24, 1.86)	4.01 (3.07, 5.41)	0.35 (0.21, 0.61)	Sildenafil 50 mg	-0.18 (-1.61, 1.31)	-2.86 (-4.9, -0.78)	-0.06 (-1.35, 1.22)	-1.74 (-3.57, 0.77)	-0.57 (-2.05, 3.14)	-1.42 (-3.57, 0.77)	0.57 (-2.05, 3.14)	-3.30 (-6.9, -0.49)	-0.66 (-2.21, 0.92)	-0.95 (-2.21, 0.92)	0.23 (-1.28, 1.75)	-2.12 (-4.38, 0.08)
1.64 (0.42, 6.31)	0.66 (0.20, 2.39)	-----	-----	-----	0.45 (0.12, 1.32)	0.10 (0.02, 0.35)	0.58 (0.17, 1.72)	3.10 (1.81, 6.03)	0.28 (0.14, 0.61)	Tadalafil 10 mg	0.78 (-0.48, -2.52)	0.90 (0.44, 1.90)	0.78 (-0.48, 1.36)	Tadalafil 10 mg	0.11 (-1.30, 1.54)	-1.57 (-3.13, 0.03)	-1.23 (-3.62, 1.12)	0.74 (-2.05, 3.57)	-3.12 (-6.9, -0.19)	-1.48 (-3.65, 2.82)	-0.77 (-2.35, 0.82)	-1.94 (-4.43, 0.45)
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	Tadalafil 2.5 mg	1.11 (0.73, 4.81)	1.45 (-0.78, 3.03)	3.43 (0.32, 6.51)	-0.44 (-3.62, 2.77)	1.20 (-3.25, 5.64)	1.90 (-0.21, 4.02)	3.08 (0.86, 5.34)	0.72 (-2.06, 3.49)
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	Tadalafil 20 mg	0.77 (-1.68, -3.06, -0.3)	-1.34 (-3.57, 0.85)	0.66 (-2.05, 3.30)	-3.21 (-6.9, -0.47)	-1.59 (-5.74, 2.54)	0.30 (-2.22, 0.46)	-2.07 (-1.21, 1.83)	-2.07 (-4.35, 0.21)
1.70 (0.45, 7.32)	0.70 (0.20, 2.64)	-----	-----	-----	4.44 (1.68, 12.32)	0.10 (0.07, 0.36)	0.62 (0.19, 1.85)	3.27 (1.80, 6.19)	0.29 (0.13, 0.65)	0.94 (0.48, 2.04)	0.82 (0.50, 1.44)	1.04 (0.63, 1.86)	-----	-----	Tadalafil 5 mg	0.33 (-2.01, 2.65)	2.34 (-0.44, 5.06)	-1.54 (-4.40, 1.37)	0.10 (-0.69, 4.32)	0.80 (-0.69, 2.28)	1.99 (0.29, 3.67)	-0.38 (-2.79, 1.95)
4.03 (0.45, 60.45)	1.57 (0.20, 14.65)	-----	-----	-----	0.75 (0.39, 1.46)	0.26 (0.02, 1.96)	1.45 (0.16, 8.53)	7.44 (3.28, 55.41)	0.63 (0.10, 5.34)	2.13 (0.30, 16.71)	1.84 (0.29, 13.92)	2.39 (0.33, 18.04)	-----	-----	2.31 (0.30, 16.47)	Udenafil 100 mg	2.01 (-0.47, 4.39)	-1.88 (-5.17, 1.43)	-0.25 (-4.73, 4.25)	0.47 (-1.77, 2.66)	1.64 (-3.46, 3.96)	-0.71 (-3.65, 2.12)
5.97 (0.75, 68.58)	2.25 (0.31, 19.97)	-----	-----	-----	0.14 (0.04, 0.32)	0.37 (0.04, 2.63)	2.12 (0.28, 13.04)	10.66 (2.06, 73.69)	0.93 (0.16, 7.63)	3.08 (0.51, 23.66)	2.60 (0.47, 18.14)	3.43 (0.54, 27.44)	-----	-----	3.16 (0.49, 25.48)	1.48 (0.57, 4.18)	Udenafil 200 mg	-1.87 (-7.5, -0.16)	-2.26 (-6.98, 2.52)	-1.51 (-4.17, 1.18)	-0.34 (-3.10, 2.42)	-2.70 (-5.92, 0.49)
1.25 (0.29, 5.83)	0.76 (0.12, 2.25)	-----	-----	-----	1.58 (0.41, 4.06)	0.08 (0.01, 0.35)	0.71 (0.11, 1.79)	2.50 (0.93, 6.74)	0.62 (0.07, 0.66)	0.81 (0.24, 2.16)	0.83 (0.22, 1.73)	0.77 (0.25, 2.47)	-----	-----	0.77 (0.23, 2.30)	0.33 (0.03, 2.76)	0.23 (0.02, 1.60)	Udenafil 50 mg	1.63 (-2.39, 5.70)	2.32 (-0.42, 5.12)	3.51 (0.80, 6.40)	1.15 (-2.22, 4.50)
1.93 (0.43, 8.73)	0.74 (0.18, 3.76)	-----	-----	-----	0.47 (0.13, 1.36)	0.11 (0.02, 0.52)	0.66 (0.15, 2.62)	3.53 (1.33, 9.53)	0.11 (0.11, 0.97)	1.04 (0.36, 3.01)	0.89 (0.33, 2.43)	1.16 (0.38, 3.41)	-----	-----	1.13 (0.36, 3.18)	0.48 (0.05, 3.77)	0.33 (0.04, 2.23)	1.43 (0.67, 3.22)	Udenafil 75 mg	0.73 (-3.45, 4.83)	1.91 (-2.33, 6.14)	-0.47 (-4.95, 3.99)
2.41 (0.66, 8.16)	0.94 (0.30, 3.31)	-----	-----	-----	0.58 (0.16, 1.38)	0.14 (0.04, 0.47)	0.80 (0.27, 2.05)	4.38 (3.35, 6.41)	0.19 (0.21, 0.72)	1.31 (0.69, 2.36)	1.10 (0.74, 1.79)	1.44 (0.70, 2.79)	-----	-----	1.35 (0.68, 2.72)	0.63 (0.08, 3.63)	0.44 (0.06, 2.32)	1.83 (0.63, 5.12)	1.27 (0.43, 3.27)	Vardenafil 10 mg	1.18 (-0.13, 2.53)	-1.18 (-3.29, 0.92)
2.71 (0.68, 10.66)	1.07 (0.33, 4.49)	-----	-----	-----	0.45 (0.12, 1.32)	0.16 (0.04, 0.56)	0.92 (0.28, 2.63)	5.09 (3.18, 8.70)	0.72 (0.23, 0.89)	1.52 (0.72, 2.92)	1.27 (0.74, 2.33)	1.64 (0.74, 3.51)	-----	-----	1.55 (0.69, 3.24)	0.51 (0.09, 4.39)	1.74 (0.07, 2.72)	1.64 (0.69, 6.16)	1.14 (0.45, 3.99)	Vardenafil 20 mg	2.37 (-4.5, -0.25)	-2.37 (-4.5, -0.25)
1.35 (0.33, 4.52)	0.55 (0.14, 1.93)	-----	-----	-----	4.44 (1.68, 12.32)	0.08 (0.07, 0.29)	0.46 (0.23, 1.39)	2.53 (1.24, 5.04)	0.72 (0.09, 0.51)	0.75 (0.30, 1.65)	0.62 (0.29, 1.30)	0.81 (0.31, 1.94)	-----	-----	0.78 (0.29, 1.80)	0.34 (0.05, 2.32)	0.24 (0.03, 1.41)	0.99 (0.30, 3.43)	0.71 (0.21, 2.21)	0.56 (0.29, 1.09)	0.49 (0.24, 0.97)	Vardenafil 5 mg

NOTA: OS VALORES SÃO APRESENTADOS COMO DIFERENÇA DE MÉDIA PARA IIEF E COMO ODDS RATIO (OR) PARA EA RELACIONADO À MEDICAÇÃO, AMBOS COM IC 95%. Valores destacados são estatisticamente significativos.

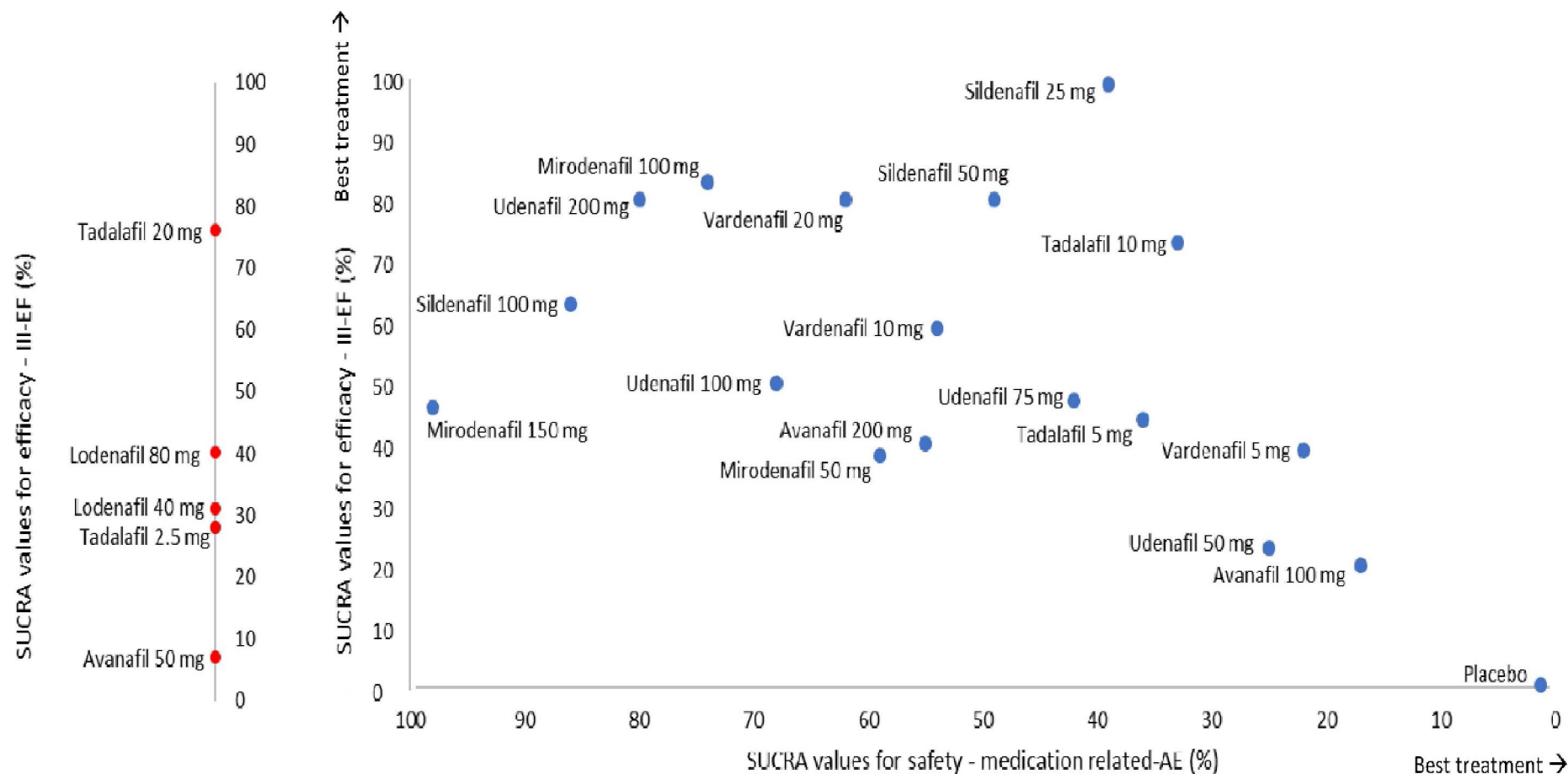


FIGURA 18 - RANKING DE CLASSIFICAÇÃO COM BASE NA SUPERFÍCIE SOB A ANÁLISE CUMULATIVA DA CURVA DE CLASSIFICAÇÃO (SUCRA) - valores de eficácia global (IIEF) e segurança geral (AE relacionada à medicação)

NOTA: Os tratamentos situados no canto superior direito são mais eficazes e seguros que os outros tratamentos. Não existem dados disponíveis para EA relacionado com avanafil 50 mg, lodenafila 40 mg e 80 mg e tadalafila 2,5 mg e 20 mg.

A rede de EA graves (apêndice) englobou 30 alternativas (11.794 pacientes). Apesar de não haver diferenças significativas entre as intervenções, SUCRA (TABELA 4) demonstrou que a sildenafil 50 mg produziu menos EAs graves (valores em torno de 24%), seguido pela udenafila 75 mg (29%). Vardenafila 5 mg e avanafila 100 mg foram mais associados a EA grave (90% e 75%, respectivamente).

Além disso, as principais percepções sobre cada um dos principais EAs são:

- Rubor (94 estudos; 26.791 pacientes): tadalafila 5 mg e 10 mg foram menos associados ao rubor (ambos SUCRA em torno de 17,0%), enquanto mirodenafila 150 mg apresentou maior probabilidade de causar esse EA (90%) (TABELA 4);
- Cefaleia (118 estudos; 33.662 pacientes): tadalafila 2,5 mg e 5 mg causaram menos dor de cabeça (13% e 22%, respectivamente), enquanto 150 mg de mirodenafila apresentou a maior probabilidade de causar esse EA (95%);
- Congestão nasal (41 estudos; 12.700 doentes): avanafila 50 mg seguido da tadalafila 2,5 mg foram os regimes mais seguros (8% e 29%, respectivamente). A vardenafila (10 e 20 mg) foi mais relacionada à ocorrência desse EA (88% e 83%, respectivamente);
- Distúrbios visuais (34 estudos; 8.208 pacientes): avanafila 50 mg foi associada a menos distúrbios visuais (SUCRA em torno de 20%), enquanto a sildenafil 100 mg foi considerada a pior alternativa (89%) para esse efeito.

As taxas de descontinuação devido a EAs e ineficácia foram relatadas em 82 (26.300 pacientes) e 58 ensaios (19.334 pacientes), respectivamente. Sildenafil 100 mg foi significativamente mais relacionada à descontinuação devido a EA (SUCRA de 95%), enquanto udenafila (25 e 75 mg) foi melhor tolerada. Mirodenafila 100 mg e placebo foram mais relacionados à descontinuação devido a ineficácia (92% e 80%, respectivamente), enquanto vardenafila (10 e 20 mg), sildenafil 25 mg e tadalafila 2,5 e 20 mg foram as melhores alternativas para esse desfecho.

Os resultados completos dos desfechos de segurança e tolerabilidade (redes, consistência e *node-splitting*) estão no Apêndice.

Intervenção	IIEF	EAs relacionados à medicação	EAs graves	Rubor	Cefaleia	Congestão nasal	Distúrbios visuais	Descontinuação por EAs	Descontinuação por ineficácia
Avanafil 50 mg	7.14%	-	24.67%	41.19%	49.91%	8.19%	20.00%	27.32%	-
Avanafil 100 mg	20.45%	16.53%	75.07%	44.43%	48.59%	42.44%	36.50%	58.55%	46.94%
Avanafil 200 mg	40.27%	54.65%	71.47%	57.33%	87.41%	51.63%	31.13%	59.00%	69.12%
Lodenafil 40 mg	30.77%	-	-	52.38%	37.27%	-	61.56%	-	-
Lodenafil 80 mg	40.00%	-	-	76.81%	69.64%	-	83.44%	38.32%	-
Mirodenafil 100 mg	83.00%	73.94%	-	55.90%	75.41%	-	28.19%	34.31%	92.18%
Mirodenafil 150 mg	46.05%	98.24%	-	90.50%	95.14%	-	-	41.55%	-
Mirodenafil 50 mg	39.05%	59.24%	-	44.24	51.14%	42.88%	-	63.32%	66.82%
Sildenafil 25 mg	99.95%	38.65%	57.60%	54.33%	29.68%	-	36.13%	62.36%	31.82%
Sildenafil 50 mg	80.32%	48.47%	24.07%	67.86%	57.32%	40.81%	55.19%	53.32%	41.12%
Sildenafil 100 mg	62.73%	86.29%	55.00%	75.57%	64.23%	72.44%	89.13%	95.59%	47.71%
Tadalafila 2.5 mg	27.23%	-	39.80%	-	12.73%	29.69%	-	31.09%	14.12%
Tadalafila 5 mg	43.86%	36.00%	34.07%	17.05%	22.27%	70.25%	-	51.14%	51.35%
Tadalafila 10 mg	72.77%	32.47%	49.00%	17.57%	35.32%	39.63%	-	53.09%	41.71%
Tadalafila 20 mg	76.32%	-	31.27%	36.38%	51.05%	59.88%	62.44%	57.55%	27.76%
Udenafil 25 mg	-	-	-	-	-	-	-	17.50%	49.88%
Udenafil 50 mg	22.82%	25.00%	55.73%	28.24%	48.14%	30.31%	41.44%	46.00%	71.47%
Udenafil 75 mg	47.14%	42.00%	29.47%	28.86%	70.91%	58.00%	66.94%	15.95%	49.59%
Udenafil 100 mg	49.55%	67.82%	-	36.19%	16.68%	42.56%	47.88%	46.05%	-
Udenafil 200 mg	80.14%	80.18%	-	69.14%	62.59%	69.50%	65.56%	80.50%	-
Vardenafil 5 mg	38.55%	22.06%	89.80%	48.86%	22.50%	-	-	58.64%	70.35%
Vardenafil 10 mg	58.59%	53.82%	57.33%	75.76%	58.86%	87.88%	41.25%	47.36%	19.94%
Vardenafil 20 mg	80.41%	61.76%	66.80%	90.24%	74.45%	83.00%	68.19%	84.77%	25.65%
Placebo	0.55%	1.29%	39.47%	1.48%	3.09%	16.00%	18.31%	24.05%	79.94%

TABELA 4 - RESULTADOS DO SUCRA (PORCENTAGENS) PARA CADA FÁRMACO EM TODOS OS DESFECHOS AVALIADOS
 FONTE: O Autor (2019).

6.4 Análise de decisão multicritério

Adicionalmente, foram realizadas análises para ponderar os benefícios e riscos dos tratamentos nas doses avaliadas. Cenários diferentes foram construídos considerando a combinação de um critério de benefício (eficácia) versus um ou mais critérios de risco (segurança e tolerabilidade). Os resultados mostraram um quadro semelhante ao obtido pelas meta-análises em redes individuais.

A classificação de aceitabilidade do cenário I (IIEF e EA relacionado à medicação) favoreceu o uso de sildenafil 25 mg seguido por tadalafila 10 mg. Mirodenafila 150 mg apresentou a pior relação benefício-risco (56%). Sildenafil em doses mais altas (100 mg) também foram opções desfavoráveis (FIGURA 19).

Ao estabelecer as preferências ordinais dos dois critérios (IIEF como o primeiro desfecho importante e depois EA relacionado à medicação como o primeiro desfecho importante), a sildenafil 25 mg continuou a ser a melhor opção (98% e 60%, respectivamente), seguido por tadalafila 10 mg. Placebo teve 63% de chances de ser a pior alternativa quando o critério de eficácia foi considerado em primeiro lugar, enquanto mirodenafila 150 mg teve 82% de chance de ser a pior opção quando se trata principalmente de segurança.

Um total de 14 regimes de fármacos e placebo foram incluídos no cenário II, considerando os critérios descontinuação devido a EA e a interrupção devido a ineficácia. Os resultados também mostraram que a sildenafil 25 mg foi a melhor alternativa, seguido pelo tadalafila 10 mg. Sildenafil 100 mg e mirodenafila 100 mg foram as piores opções (FIGURA 20).

O cenário III (12 esquemas avaliados e placebo), representando IIFE como critério de benefício e os quatro principais EAs individuais como riscos, mostrou que a sildenafil 50 mg, tadalafila 20 mg e udenafila 100 mg apresentaram maiores probabilidades de aceitabilidade (em torno de 20%). O placebo foi novamente a última opção. Resultados semelhantes foram obtidos quando a sildenafil 50 mg foi definida como linha de base para todos os modelos (FIGURA 21).

	Rank 1	Rank 2	Rank 3	Rank 4	Rank 5	Rank 6	Rank 7	Rank 8	Rank 9	Rank 10	Rank 11	Rank 12	Rank 13	Rank 14	Rank 15	Rank 16	Rank 17	Rank 18
Avanafil 100 mg	6%	8%	6%	5%	5%	4%	4%	4%	5%	6%	6%	6%	7%	7%	8%	8%	5%	0%
Avanafil 200 mg	0%	1%	2%	3%	3%	4%	4%	5%	6%	7%	9%	11%	11%	11%	10%	8%	5%	1%
Mirodenafil 50 mg	0%	1%	1%	1%	2%	3%	3%	4%	5%	6%	8%	10%	13%	14%	13%	10%	6%	0%
Mirodenafil 100 mg	0%	15%	8%	7%	6%	5%	4%	4%	5%	5%	5%	6%	7%	8%	7%	5%	3%	0%
Mirodenafil 150 mg	0%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	2%	2%	2%	3%	4%	8%	15%	56%
Sildenafil 25 mg	78%	4%	3%	3%	3%	2%	2%	1%	1%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Sildenafil 50 mg	0%	5%	12%	16%	15%	13%	11%	9%	7%	5%	3%	2%	1%	0%	0%	0%	0%	0%
Sildenafil 100 mg	0%	0%	1%	1%	2%	2%	3%	3%	4%	4%	5%	6%	8%	10%	16%	14%	19%	2%
Tadalafil 5 mg	0%	1%	3%	5%	7%	9%	10%	11%	11%	12%	10%	8%	7%	4%	2%	1%	0%	0%
Tadalafil 10 mg	1%	17%	17%	15%	14%	11%	8%	6%	4%	3%	2%	1%	1%	0%	0%	0%	0%	0%
Udenafil 50 mg	2%	5%	6%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	6%	7%	7%	7%	7%	8%	9%	7%	0%
Udenafil 75 mg	1%	9%	6%	6%	6%	6%	6%	6%	6%	6%	6%	7%	6%	7%	5%	5%	4%	1%
Udenafil 100 mg	1%	2%	3%	3%	3%	4%	4%	4%	5%	5%	6%	7%	7%	8%	10%	13%	11%	4%
Udenafil 200 mg	1%	12%	7%	5%	4%	4%	4%	4%	4%	3%	4%	4%	5%	5%	7%	11%	13%	4%
Vardenafil 5 mg	1%	7%	8%	8%	8%	8%	8%	8%	7%	7%	7%	6%	5%	4%	3%	2%	1%	0%
Vardenafil 10 mg	0%	0%	1%	2%	5%	8%	12%	15%	15%	14%	12%	9%	5%	3%	1%	0%	0%	0%
Vardenafil 20 mg	0%	7%	10%	11%	11%	9%	8%	7%	6%	6%	6%	6%	5%	3%	2%	1%	0%	0%
Placebo	9%	6%	4%	3%	3%	2%	2%	2%	2%	2%	3%	3%	3%	4%	4%	5%	10%	32%

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Final rank	Sildenafil 25 mg	Tadalafil 10 mg	Sildenafil 50 mg	Vardenafil 20 mg	Vardenafil 5 mg	Mirodenafil 100 mg	Tadalafil 5 mg	Udenafil 75 mg	Vardenafil 10 mg	Avanafil 100 mg	Udenafil 50 mg	Udenafil 200 mg	Avanafil 200 mg	Udenafil 100 mg	Mirodenafil 50 mg	Placebo	Sildenafil 100 mg	Mirodenafil 150 mg

FIGURA 19 - CENÁRIO I: RANKING DE CLASSIFICAÇÃO DA ANÁLISE MULTICRITÉRIO ESTOCÁSTICA DE ACEITABILIDADE. CADA INTERVENÇÃO TEM UMA PROBABILIDADE DE SER O MELHOR TRATAMENTO (CLASSIFICAÇÃO 1) OU O PIOR TRATAMENTO (CLASSIFICAÇÃO 18) CONSIDERANDO SEUS BENEFÍCIOS (AUMENTO DA PONTUAÇÃO NO QUESTIONÁRIO IIEF) E RISCOS (EA RELACIONADOS À MEDICAÇÃO).

	Rank 1	Rank 2	Rank 3	Rank 4	Rank 5	Rank 6	Rank 7	Rank 8	Rank 9	Rank 10	Rank 11	Rank 12	Rank 13	Rank 14	Rank 15
Avanafil 100 mg	0,06	0,08	0,05	0,05	0,05	0,05	0,06	0,07	0,08	0,10	0,10	0,09	0,08	0,06	0,02
Avanafil 200 mg	0,00	0,01	0,02	0,02	0,03	0,04	0,05	0,07	0,09	0,11	0,13	0,15	0,12	0,10	0,06
Mirodenafil 100 mg	0,00	0,06	0,04	0,03	0,03	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,06	0,07	0,11	0,16	0,25
Mirodenafil 50 mg	0,00	0,01	0,01	0,01	0,02	0,03	0,03	0,04	0,06	0,08	0,10	0,13	0,17	0,19	0,11
Placebo	0,07	0,05	0,04	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,04	0,06	0,07	0,07	0,10	0,12	0,25
Sildenafil 100 mg	0,00	0,00	0,01	0,01	0,01	0,02	0,03	0,05	0,05	0,07	0,08	0,11	0,16	0,16	0,23
Sildenafil 25 mg	0,78	0,06	0,04	0,03	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Sildenafil 50 mg	0,00	0,12	0,20	0,19	0,15	0,10	0,08	0,07	0,05	0,03	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00
Tadalafil 10 mg	0,02	0,25	0,22	0,16	0,12	0,09	0,05	0,03	0,02	0,02	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00
Tadalafil 5 mg	0,00	0,02	0,05	0,07	0,10	0,14	0,16	0,15	0,12	0,09	0,05	0,03	0,01	0,00	0,00
Udenafil 50 mg	0,02	0,04	0,04	0,04	0,04	0,05	0,05	0,06	0,08	0,09	0,11	0,12	0,11	0,12	0,05
Udenafil 75 mg	0,03	0,13	0,07	0,06	0,06	0,06	0,06	0,07	0,07	0,08	0,08	0,08	0,06	0,05	0,03
Vardenafil 10 mg	0,00	0,02	0,05	0,09	0,16	0,16	0,16	0,13	0,09	0,07	0,04	0,02	0,00	0,00	0,00
Vardenafil 20 mg	0,00	0,09	0,10	0,12	0,11	0,09	0,09	0,08	0,07	0,07	0,08	0,06	0,03	0,02	0,00
Vardenafil 5 mg	0,01	0,06	0,07	0,07	0,08	0,09	0,10	0,11	0,12	0,12	0,08	0,05	0,03	0,01	0,00

Final rank	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	Sildenafil 25 mg	Tadalafil 10 mg	Sildenafil 50 mg	Vardenafil 10 mg	Vardenafil 20 mg	Tadalafil 5 mg	Vardenafil 5 mg	Udenafil 75 mg	Avanafil 100 mg	Udenafil 50 mg	Avanafil 200 mg	Placebo	Sildenafil 100 mg	Mirodenafil 50 mg	Mirodenafil 100 mg

FIGURA 20 - CENÁRIO II: RANKING DE CLASSIFICAÇÃO DA ANÁLISE MULTICRITÉRIO ESTOCÁSTICA DE ACEITABILIDADE. CADA INTERVENÇÃO TEM UMA PROBABILIDADE DE SER O MELHOR TRATAMENTO (CLASSIFICAÇÃO 1) OU O PIOR TRATAMENTO (CLASSIFICAÇÃO 15) CONSIDERANDO SEUS BENEFÍCIOS (AUMENTO DA PONTUAÇÃO NO QUESTIONÁRIO IIEF) E RISCOS (MEDICAMENTOS RELACIONADOS À EA, DESCONTINUAÇÃO POR EA, DESCONTINUIDADE POR INEFICÁCIA).

	Rank 1	Rank 2	Rank 3	Rank 4	Rank 5	Rank 6	Rank 7	Rank 8	Rank 9	Rank 10	Rank 11	Rank 12	Rank 13
Avanafil 100 mg	0,01	0,03	0,06	0,07	0,09	0,10	0,11	0,12	0,14	0,13	0,12	0,02	0,00
Avanafil 200 mg	0,01	0,02	0,03	0,04	0,06	0,09	0,11	0,14	0,14	0,14	0,11	0,07	0,05
Avanafil 50 mg	0,02	0,04	0,05	0,05	0,05	0,05	0,06	0,06	0,07	0,09	0,12	0,21	0,13
Placebo	0,13	0,08	0,05	0,04	0,03	0,04	0,03	0,04	0,04	0,05	0,07	0,14	0,26
Sildenafil 100 mg	0,01	0,01	0,03	0,05	0,07	0,09	0,11	0,11	0,11	0,11	0,12	0,11	0,08
Sildenafil 50 mg	0,18	0,20	0,19	0,16	0,11	0,08	0,05	0,03	0,02	0,01	0,00	0,00	0,00
Tadalafil 20 mg	0,16	0,20	0,19	0,14	0,10	0,07	0,05	0,03	0,03	0,02	0,01	0,01	0,00
Udenafil 100 mg	0,17	0,15	0,11	0,10	0,09	0,08	0,07	0,06	0,04	0,03	0,03	0,02	0,01
Udenafil 200 mg	0,14	0,09	0,07	0,07	0,06	0,06	0,06	0,05	0,06	0,06	0,06	0,08	0,13
Udenafil 50 mg	0,05	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,09	0,10	0,11	0,11	0,08	0,04
Udenafil 75 mg	0,09	0,05	0,05	0,05	0,06	0,06	0,06	0,07	0,08	0,08	0,09	0,10	0,17
Vardenafil 10 mg	0,00	0,01	0,04	0,08	0,11	0,14	0,15	0,13	0,10	0,08	0,07	0,05	0,04
Vardenafil 20 mg	0,03	0,06	0,07	0,08	0,09	0,09	0,07	0,07	0,08	0,08	0,09	0,09	0,07

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Final rank	Sildenafil 50 mg	Tadalafil 20 mg	Udenafil 100 mg	Udenafil 200 mg	Udenafil 50 mg	Vardenafil 20 mg	Avanafil 100 mg	Vardenafil 10 mg	Udenafil 75 mg	Sildenafil 100 mg	Avanafil 200 mg	Avanafil 50 mg	Placebo

FIGURA 21 - CENÁRIO III: RANKING DE CLASSIFICAÇÃO DA ANÁLISE MULTICRITÉRIO ESTOCÁSTICA DE ACEITABILIDADE. CADA INTERVENÇÃO TEM PROBABILIDADE DE SER O MELHOR TRATAMENTO (CLASSIFICAÇÃO 1) OU PIOR TRATAMENTO (CLASSIFICAÇÃO 13) CONSIDERANDO SEUS BENEFÍCIOS (AUMENTO DA PONTUAÇÃO NO QUESTIONÁRIO IIEF) E RISCOS (CEFALEIA, RUBOR, CONGESTÃO NASAL E DISTÚRBIOS VISUAIS).

7 DISCUSSÃO

Com este trabalho foi possível atualizar e sintetizar a evidência sobre eficácia, segurança e tolerabilidade dos sete fármacos para DE em suas respectivas dosagens, através de revisão sistemática com meta-análise em rede contendo mais de 100 ECRs. Adicionalmente, análises do tipo decisão multicritério foram realizadas para ponderar os benefícios e riscos de cada tratamento.

Meta-análises anteriores fornecem uma síntese limitada sobre a eficácia comparativa e segurança de diferentes iPDE5 e suas doses. Uma meta-análise em rede publicada em 2013, envolvendo 69 estudos, não realizou suas análises considerando as dosagens dos iPDE5, o que pode contribuir para resultados menos fidedignos daqueles da prática clínica (YUAN *et al*, 2013; SEFTTEL, 2013). Outra meta-análise (CHEN *et al.*, 2015), a qual envolveu 82 ECRs para eficácia e 72 ECRs para segurança, apesar de ter considerado todos os iPDE5 disponíveis e suas respectivas dosagens, não disponibilizou nenhuma rede, e apenas estudos com desenho paralelo e desfechos gerais foram avaliados, o que pode não refletir também o verdadeiro perfil dos iPDE5, especialmente em relação à segurança de cada fármaco.

Dados de estudos individuais e algumas revisões sistemáticas sugerem que os iPDE5 têm eficácia semelhante na população com DE geral, com taxas em torno de 60-70% com regimes de tratamento sob demanda (TSERTSVADZE *et al*, 2009; ALBERSEN *et al*, 2011; CORONA *et al*, 2016; GONG *et al*, 2017). Isso pode ser justificado pelas pequenas diferenças estruturais entre essas moléculas, com seletividade comparável para alguns sítios de ligação de PDE (ANDERSSON, 2018).

De acordo com o SUCRA, e similarmente ao que foi relatado por Chen *et al.* (2015), as análises desenvolvidas no presente trabalho apresentaram a sildenafil 25 mg ou 50 mg com as maiores probabilidades de serem os melhores tratamentos (valores finais em torno de 99% e 80%, respectivamente). O fato curioso é que apesar de a sildenafil ser o medicamento mais antigo aprovado para o tratamento da DE, é a opção mais eficaz em comparação aos outros iPDE5

e, conseqüentemente, deve ser considerada como primeira linha para DE, especialmente para pacientes que requerem eficácia imediata e mais intensa.

Contudo, normalmente a menor dose recomendada de sildenafil 25 mg é reservada para populações especiais (por exemplo, idosos ou com insuficiência renal ou hepática) ou para aqueles que apresentam eventos adversos em doses mais altas (HATZIMOURATIDIS *et al*, 2016; BURNETT *et al*, 2018). Nas análises realizadas no presente trabalho, no entanto, a maioria dos estudos que avaliou a sildenafil 25 mg incluiu homens com média de idade de 55 anos sem outra condição clínica, o que fortalece a seleção inicial desta droga em 25 mg, especialmente porque o efeito dose-resposta do iPDE5 pode ser pequeno e não linear (ou seja, dobrar a dose não duplica o efeito) (BURNETT *et al*, 2018; YAFI; SHARLIP; BECHER, 2018). Além disso, doses menores de sildenafil foram relacionadas a maiores taxas de aceitabilidade. Por outro lado, a sildenafil 100 mg foi mais propensa a causar EA relacionado à medicação, especialmente distúrbio visual (devido a maior inibição da PDE6, cuja enzima é encontrada na retina e é responsável pela fototransdução), e maior taxa de descontinuação.

De maneira geral a tadalafila nas doses de 10 e 20 mg apresentou eficácia intermediária, logo após a sildenafil, com baixas taxas de EAs (rubor, cefaleia e congestão nasal). Nesse contexto, a tadalafila deve ser indicada para homens que desejam otimizar a tolerabilidade e ereção prolongada. O efeito da tadalafila pode ser justificado principalmente por suas propriedades farmacocinéticas, as quais refletem na duração da ação na prática clínica (CORONA *et al*, 2016; ANDERSSON, 2018). A tadalafila proporciona o efeito terapêutico mais longo (até 36 horas) entre todos os iPDE5, com os primeiros efeitos aparecendo entre 60-120 minutos após a administração (AUA, 2018).

Embora a avanafil pareça ter benefícios devido ao seu rápido início de ação, a literatura relatou que a mesma pode causar ansiedade em alguns homens, resultando em ineficácia (HATZIMOURATIDIS *et al*, 2014; VENTIMIGLIA *et al*, 2016). Nossos resultados confirmam esta hipótese, mostrando que a avanafil teve o perfil menos eficaz. Simultaneamente, este fármaco apresentou o perfil mais seguro, causando significativamente menos EA grave e medicamentoso em baixa dosagem, provavelmente por sua curta meia-

vida. Além disso, a mirodenafila é mais propensa a causar EAs, rubor e cefaléia relacionados à medicação. Da mesma forma, doses intermediárias a altas de vardenafila e udenafila foram relacionadas a mais EAs, principalmente congestão nasal.

É importante ressaltar que a descontinuação do tratamento com iPDE5 é comum e está relacionada a vários fatores. Além da ocorrência de alguns eventos adversos, a falha terapêutica é responsável por um grande percentual de descontinuação (BUVAT *et al*, 2013; CORONA *et al*, 2016). As principais razões para a falha terapêutica estão relacionadas ao uso incorreto do iPDE5, que pode afetar a farmacocinética, a falta de estimulação sexual e a falta de adesão, dependendo do esquema utilizado (regime de dosagem sob demanda ou diário). Por exemplo, as refeições com alto teor de gordura diminuem a eficácia da sildenafil e da vardenafila em cerca de 30% devido à absorção retardada do fármaco. A ingestão de álcool também retarda a absorção da lodenafila e mirodenafila, mas pode aumentar sua biodisponibilidade (ANDERSSON, 2010). Assim, homens que recebem um iPDE5 devem ser instruídos no uso apropriado da medicação. Alguns homens que não conseguem obter uma ereção quando tomam eventualmente iPDE5, podem se beneficiar de um regime posológico diário ou vice-versa. Além disso, dos homens que inicialmente não respondem à terapia, entre 30 e 50% podem ser convertidos em respondedores por meio de aconselhamento simultâneo com seu parceiro (HATZIMOURATIDIS *et al*, 2016; MULHALL *et al*, 2018).

Estudos demonstraram que o diagnóstico de DE em si pode estar associado a doenças cardiovasculares anteriores, diabetes e depressão em diferentes grupos etários (GOLDSTEIN *et al*, 2018; YAFI; SHARLIP; BECHER, 2018; KLONER *et al*, 2018). A eficácia do iPDE5 depende da integridade da via do óxido nítrico na produção de GMPc. Pacientes com comprometimento desta via (por exemplo, diabetes, prostatectomia radical, síndrome metabólica) provavelmente se beneficiarão menos do iPDE5 (ANDERSSON, 2010).

No presente trabalho, poucas análises de subgrupos considerando outras condições clínicas foram possíveis, uma vez que a maioria dos estudos incluiu pacientes sem comorbidades. Todas as meta-análises em rede separadas por pacientes sem comorbidades, pacientes com distúrbios

cardiovasculares ou pacientes com hiperplasia prostática, apresentaram resultados semelhantes aos da meta-análise em rede original. No entanto, poucos estudos avaliando homens com comorbidades foram encontrados, o que pode dificultar outras conclusões.

Assim, um diagnóstico correto da DE e suas comorbidades e condições de saúde associadas, juntamente com uma terapia adaptada ao paciente para restaurar a satisfação sexual e melhorar a qualidade de vida, parece ser a estratégia mais benéfica para gerenciar essa condição. As expectativas, prioridades e valores dos pacientes e parceiros devem ser equilibrados entre a eficácia e a prevenção de EAs. Os médicos devem aconselhar os homens que têm comorbidades conhecidas por afetarem negativamente a disfunção erétil que modificações no estilo de vida, incluindo mudanças na dieta e aumento da atividade física, podem melhorar a saúde geral. Os profissionais de saúde mental devem ser consultados para promover a adesão ao tratamento, reduzir a ansiedade de desempenho e integrar os tratamentos em um relacionamento sexual. Quando se prescreve aos homens um iPDE5, devem ser fornecidas instruções para maximizar o benefício do tratamento, e as doses devem ser tituladas para fornecer eficácia e segurança ideais.

Logo, sugerimos a sildenafil em doses baixas (25 ou 50 mg), seguido por tadalafila (10 ou 20 mg) como primeiras opções terapêuticas para disfunção erétil em qualquer caso. Os doentes que requerem um início de ação e duração de efeitos diferentes podem utilizar a vardenafila ou a udenafila em conhecimento dos EAs. No entanto, o uso de avanafila, lodenafila e mirodenafila dificilmente se justifica, dada a falta de eficácia expressiva ou altas taxas de EAs relacionados aos medicamentos e EAs graves.

O presente estudo apresenta algumas limitações. Para sintetizar mais evidências sobre o efeito dos iPDE5 na DE, foram incluídos estudos clínicos de desenhos paralelos e cruzados (*cross-over*). Deste modo, admite-se uma potencial introdução de viés causada por estudos de baixa qualidade metodológica ou com período de lavagem ineficiente. No entanto, poucos estudos *cross-over* foram incluídos na rede e a avaliação do viés não revelou problemas significativos em relação a esse tipo de estudo. A baixa qualidade de reporte de alguns estudos (por exemplo, a falta de dados brutos, como

estimativas de precisão - erro padrão, intervalo de confiança) e a variação entre os desfechos de eficácia impediram que mais análises fossem realizadas. Foram analisados alguns dos eventos adversos mais comuns e mais relatados nos ECRs , no entanto, eles podem variar amplamente entre os pacientes.

8 CONCLUSÃO

O presente estudo envolve a primeira meta-análise de rede com análise de decisão multicritério de todas as doses disponíveis de todos os iPDE5 para o controle da DE. Através de uma revisão sistemática, incluindo 179 ensaios clínicos randomizados (50.620 participantes) comparando os sete iPDE5 existentes e placebo, foi possível realizar nove meta-análises de rede, uma para cada resultado de interesse (ou seja, eficácia medida com escala IIEF, incidência de eventos adversos relacionados à medicação, incidência de eventos adversos graves, descontinuação devida à ineficácia, descontinuação devido a eventos adversos, eventos adversos mais comuns: cefaleia, rubor, congestão nasal e distúrbios visuais) e três cenários de análise de decisão multicritério.

Os achados atualizados sobre a eficácia e segurança dos iPDE5 disponíveis, juntamente com o diagnóstico correto da disfunção erétil e suas comorbidades, e um equilíbrio entre as expectativas dos pacientes e os custos dos medicamentos, permitem estabelecer os critérios de priorização dos inibidores da fosfodiesterase 5 na prática clínica.

A sildenafil em doses mais baixas (25 ou 50 mg), seguida da tadalafila, apresentou bons perfis de eficácia e segurança, com algumas diferenças no início e duração dos efeitos. Logo, devem ser as primeiras opções terapêuticas para DE. Para os pacientes que necessitam de eficácia imediata mais intensa, a sildenafil deve ser escolhida. A tadalafila (10 ou 20 mg) deve ser indicada para aqueles pacientes que desejam otimizar a tolerabilidade e a ereção prolongada. Os pacientes portadores de DE que necessitam de um início de ação e duração de efeitos diferentes podem utilizar a vardenafila ou a udenafila para ter conhecimento dos acontecimentos adversos. O uso de avanafila, lodenafila ou mirodenafila dificilmente se justifica, dada a falta de eficácia expressiva ou altas taxas de eventos adversos.

CAPÍTULO 2

DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DO MÉTODO BIOANALÍTICO

9 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Desenvolver os parâmetros de aquisição dos analitos de interesse no espectrômetro de massas, bem como as melhores condições cromatográficas;
- Definir o melhor método de extração dos fármacos da classe iPDE5 da matriz;
- Validar o método de CLAE-EM/EM, atendendo as normas nacionais vigentes pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), e normas internacionais FDA e EMA.

10 MATERIAL E MÉTODOS

10.1 OBTENÇÃO DOS SOLVENTES E PADRÕES ANALÍTICOS

Para o desenvolvimento e validação do método foram utilizados os seguintes solventes: acetonitrila, da Panreac (Barcelona, Espanha); ácido fórmico (98%) da J.T. Baker (New Jersey, EUA); água ultrapura, obtida por meio do sistema Milli-Q (Millipore, Milford, EUA); formiato de amônio (97%), da Spectrum Chemical (Gardena, EUA); e metanol, da Panreac (Barcelona, Espanha).

Os padrões analíticos são apresentados na TABELA 5, juntamente com a descrição do seu peso molecular, teor, marca e lote. Como padrão interno foi selecionado a sulfaquinoxalina.

TABELA 5 – RELAÇÃO DOS PADRÕES UTILIZADOS PARA DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DO MÉTODO BIOANALÍTICO

FÁRMACO	PESO MOLECULAR (g/mol)	TEOR (%)	MARCA	LOTE
AVANAFILA	483,1786	96,52	APExBIO	B4334
LODENAFILA*	1034,4102	99,00	x – x	x – x
SILDENAFILA	474,2049	100,79	Sigma-Aldrich	SCV1710012
TADALAFILA	389,1376	99,61	Sigma-Aldrich	TD/12/17/031
UDENAFILA	516,2519	99,00	TRC Canada	1-CWA-163-2
VARDENAFILA	488,2206	99,89	GAMMA	VDB/14/005
SULFAQUINOXALINA (padrão interno)	300,366	96,00	Sigma-Aldrich	SZB8158XV

FONTE: O autor (2019)

*tal fármaco foi extraído do comprimido do medicamento Helleve®, visto a dificuldade de aquisição do padrão analítico.

10.2 Equipamentos e consumíveis

- Balança analítica, Mettler Toledo modelo Excellence Plus XP 205, precisão de 0,01 mg (Columbus, EUA);
- Banho de ultrassom, Branson 2510 (Danbury, EUA);
- Centrífuga refrigerada Eppendorf, modelo 5810-R (Hamburg, Alemanha);
- Concentrador de amostras, Centrivap, Labconco (Kansas City, EUA);
- Cromatógrafo da Agilent, modelo 1200 equipado com bomba binária G1312B, degaseificador G1379B (Wilmington, EUA) e injetor automático CTC Waters 2777 Sample Manager (Milford, EUA);
- Espectrômetro de massas triplo quadrupolo da Applied Biosystems, modelo API 3200 (Toronto, Canadá) equipado com bomba de infusão Havard 22 Apparatus (South Natick, EUA) e interface electrospray (ESI). Os dados foram processados utilizando o software Analyst, versão 1.4, (ABI/Sciex);
- Gerador de nitrogênio, PEAK Scientific Instruments (Chicago, EUA);
- Purificador de água, Milli-Q- Millipore A10 Gradiente (Milford, EUA);
- Vortex, Genie 2 (Bohemia, EUA);
- Coluna XBridge C8 (50 x 2,1 mm; 5 µm), Waters (Milford, EUA);
- Coluna XBridge C18 (100 x 2,1 mm; 5 µm), Waters (Milford, EUA);
- Pré-coluna XBridge C18 (10 x 2,1 mm; 5 µm), Waters (Milford, EUA).

10.3 Obtenção de amostras de plasma

Amostras de branco, hemolisado e lipêmico utilizados no desenvolvimento e validação do método foram gentilmente cedidos pelo Centro de Hematologia e Hemoterapia do Paraná (Hemepar, Curitiba, Brasil), após aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Setor de Ciências da Saúde da mesma instituição (08788618.9.0000.0102).

10.4 Preparo das soluções

10.4.1 Preparo das soluções estoque

Para o preparo das soluções estoque dos analitos e do PI, os padrões analíticos foram pesados em balança analítica. Em seguida, foram dissolvidos em acetonitrila:metanol, 50:50 v/v, em concordância com os dados de solubilidade descritos na Farmacopeia Americana (USP 40). Por questão de solubilidade, a lodenafila foi pesada também em balança analítica, porém foi solubilizada em dimetilsulfóxido/acetonitrila (10:90 v/v). Todas as soluções estoque foram preparadas na concentração de 1 mg.mL⁻¹ e armazenadas a - 40°C (TABELA 6).

10.4.2 Preparação das soluções de trabalho (STB)

Para a preparação das soluções de trabalho dos analitos e do PI, foi utilizado como diluente acetonitrila:água, 80:20, v/v. Foram preparadas, para cada padrão, soluções de trabalho nas concentrações de 100 ng/mL, 10 ng/mL e 1 ng/mL, conforme tabela abaixo. As soluções foram estocadas a - 40°C (TABELA 6).

TABELA 6 - CONCENTRAÇÃO DAS SOLUÇÕES – ESTOQUE (SE) e TRABALHO (STB)

Soluções Estoque e Trabalho	Concentração das Soluções (ng/mL)
SE	1000000
STB1	100000
STB2	10000
STB3	1000
STB4	100

FONTE: O autor (2019)

10.4.3 Preparação do Mix

Para a preparação da solução mix contendo todos os analitos e o PI, foram utilizadas as soluções de trabalho como ponto de partida para obter as concentrações desejadas. Como diluente, utilizou-se a mistura de acetonitrila:água, 50:50, v/v.

10.5 Otimização dos parâmetros do espectrômetro de massas

A checagem do sinal dos analitos foi realizada através de análise por infusão direta no espectrômetro de massas no modo positivo e negativo de ionização. Para realização deste experimento, STBs foram preparadas utilizando como diluente uma mistura acetonitrila/água (50:50 v/v), mantendo as concentrações usuais de 0,1% de ácido fórmico e 3 mM de formiato de amônio.

Cada solução foi infundida sob fluxo de 10 $\mu\text{L}/\text{min}$ em bomba seringa, utilizando a fonte de ionização ESI, operando no modo positivo ou negativo de ionização. A posição do capilar foi mantida em 10 mm na vertical e 5 mm na horizontal.

Em seguida foi realizado o experimento de *Multiple Reaction Monitoring* (MRM). Para este ensaio utilizou-se a concentração de 500 ng/mL dos analitos a fim de obter uma intensidade de sinal entre 2×10^5 a 1×10^6 cps. Foram otimizados automaticamente os parâmetros de *declustering potencial* (DP), *entrance potencial* (EP), *collision cell entrance potencial* (CEP), *collision energy* (CE) e *cell exit potencial* (CXP), para obtenção de dois íons fragmentos de maior intensidade para todos os analitos separadamente.

Após, realizou-se a análise por injeção em fluxo (FIA). Essa etapa consistiu no acoplamento do cromatógrafo líquido ao espectrômetro de massas para otimização dos seguintes parâmetros: *curtain gas* (CUR), *collisionally activated dissociation* (CAD), *nebulizer gas* (GS1), *turbo gas* (GS2), *ion spray voltage* (IS) e temperatura da fonte.

As análises foram realizadas sem coluna cromatográfica e utilizando como fase móvel uma mistura de acetonitrila:água (50:50 v/v). O fluxo foi mantido

em 200 $\mu\text{L}/\text{min}$ e a posição do capilar em 3 mm na vertical e 5 mm na horizontal. O volume de injeção foi de 20 μL . As soluções dos analitos e do PI utilizadas para otimização foram preparadas nas concentrações 500 ng/mL.

10.6 Otimização da cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas

Várias condições foram avaliadas para otimização da separação. A escolha da fase móvel levou em consideração a melhor resolução e intensidade dos picos. Para atingi-los, deu-se preferência a utilização de uma eluição no modo gradiente, pois as moléculas a serem separadas possuem grandes semelhanças estruturais e conseqüentemente características físico-químicas muito semelhantes, o que as tornam de difícil separação pelo modo de eluição isocrático.

Para definir a composição da fase móvel, foram avaliadas diferentes combinações de acetonitrila e água, em diferentes proporções. Estes solventes foram testados com os aditivos ácido fórmico 0,1% e formiato de amônio 3 mM. Além disso, foram testadas colunas cromatográficas para avaliar a que proporcionava melhor separação dos analitos. As seguintes colunas foram avaliadas: Coluna XBridge C8 (50 x 2,1 mm; 5 μm), Coluna XBridge C18 (100 x 2,1 mm; 5 μm) e Coluna HILIC (150 x 2,1 mm; 3 μm). Diferentes temperaturas da coluna cromatográfica (30°, 35° e 40°), diferentes volumes de injeção (10 μL e 20 μL) e diferentes fluxos (0,2 $\mu\text{L}/\text{min}$, 0,3 $\mu\text{L}/\text{min}$ e 0,4 $\mu\text{L}/\text{min}$) também foram testados.

Para a solução de limpeza utilizou-se acetonitrila e metanol (50:50). O nitrogênio de alta pureza utilizado como CUR, GS1 e GS2 foi produzido por um gerador de nitrogênio da *Peak Scientific Instruments* (Chicago, EUA). Os dados adquiridos pelo espectrômetro de massas foram tratados através do software Analyst 1.4 (ABI/Sciex).

10.7 Procedimento de extração dos analitos do plasma

Foram avaliados dois procedimentos de extração em plasma para melhor recuperação dos analitos, incluindo precipitação de proteínas e extração líquido-líquido. Para a condução dos ensaios, utilizou-se os seguintes solventes: Acetonitrila + Ácido Fórmico 0,1%, Acetonitrila, Metanol + Ácido Fórmico 0,1%, TBME, Diclorometano, Dietiléter e Acetato de Etila. Tais amostras foram avaliadas anteriormente e posteriormente à fortificação.

10.7.1 Amostras fortificadas anteriormente à extração (AFA)

Considerando as amostras fortificadas anteriormente à extração, alíquotas de 200 μL de plasma branco (plasma livre dos analitos) foram inicialmente transferidas para tubos plásticos de 2 mL (tipo Eppendorf). Em seguida, as amostras foram fortificadas com 40 μL do mix de modo a obter as concentrações de 300 ng/mL (avanafila), 500 ng/mL (lodenafila, sildenafil, udenafila e tadalafila), 600 ng/mL (vardenafila) e 700 ng/mL (sulfaquinoxalina). Após a fortificação, as amostras foram homogeneizadas em vórtex por 1 minuto e uma alíquota de 800 μL do solvente extrator (item 10.7) foi adicionada ao tubo plástico contendo a amostra fortificada. A amostra foi agitada em vórtex por 3 minutos e, em seguida, submetida à centrifugação por 10 minutos, a 14000 rpm, a 4°C (Eppendorf 5810R, Hamburg, Alemanha). O sobrenadante (600 μL) foi transferido para um novo tubo plástico, e levado a um concentrador de amostras para evaporação (CentriVap Labconco, Kansas City, EUA), a 40 °C. O resíduo remanescente foi ressuspendido com 50 μL de metanol, agitado em vórtex por 5 minutos. Após, adicionou-se 50 μL de acetonitrila/água (1:1 v/v) e agitado no ultrassom por também 5 minutos. Por fim, transferiu-se a solução para um *vial* para então serem analisadas por CLAE-EM/EM. Cada solvente extrator foi testado em quintuplicata e a eficiência dos solventes extratores foi obtida com base na comparação entre as áreas dos picos cromatográficos resultantes de cada procedimento.

10.7.2 Amostras fortificadas posteriormente à extração (AFD)

Considerando amostras fortificadas posteriormente à extração, alíquotas de 200 μL de plasma branco (plasma livre dos analitos) foram inicialmente transferidas para tubos plásticos de 2 mL (tipo Eppendorf). Em seguida, as amostras foram fortificadas com 40 μL do diluente de modo a obter o mesmo volume inicial que as amostras fortificadas antes. As amostras foram homogeneizadas em vórtex por 1 minuto. Após, uma alíquota de 800 μL de cada solvente extrator (item 10.7) foi adicionada ao tubo plástico. A amostra foi agitada em vórtex por 3 minutos e, em seguida, submetida à centrifugação por 10 minutos, a 14000 rpm, a 4°C (Eppendorf 5810R, Hamburg, Alemanha). O sobrenadante (600 μL) foi transferido para um novo tubo plástico, e levado a um concentrador de amostras para evaporação (CentriVap Labconco, Kansas City, EUA), a 40°C. Adicionou-se 50 μL de metanol, 10 μL de acetonitrila/água (1:1 v/v) e 40 μL do mix, agitando em vórtex por 5 minutos e ultrassonificando por também 5 minutos. Por fim, transferiu-se a solução para um *vial* para então serem analisadas por CLAE-EM/EM.

Os métodos de extração e a eficiência dos solventes utilizados foram comparados e avaliados de acordo com a área dos picos obtidos através de cada procedimento.

10.8 Preparo das amostras para desenvolvimento e validação do método

Depois de estabelecidas as condições de extração dos analitos e do PI da matriz, foi definido o procedimento de preparação de amostras para o desenvolvimento e validação do método. Para tal, uma alíquota de 200 μL de plasma branco, descongelado a temperatura ambiente, foi fortificada com as soluções de trabalho dos analitos e do PI, nas concentrações adequadas a obter os níveis da curva de calibração e dos controles. Após a fortificação das amostras, procedeu-se conforme descrito no item 10.7.1.

10.9 Validação do método analítico

Após definição do método de CLAE-EM/EM, foi realizada a validação bioanalítica seguindo os critérios estabelecidos pela resolução RDC 27/2012 da ANVISA, pelo guia para validação de ensaios bioanalíticos do FDA de 2013 e pelo guia da EMA de 2011 (EMA, 2011; BRASIL, 2012; FDA, 2013).

10.9.1 Limite Inferior de Quantificação

O limite de quantificação (LIQ) foi estimado através da relação sinal/ruído. Para condução desse estudo, após a fortificação, seis amostras foram preparadas conforme descrito no item 10.7.1, nas concentrações 1 ng/mL, 2,5 ng/mL, 5 ng/mL e 10 ng/mL. O LIQ foi baseado na concentração que produzisse S/R superior a 5, até que a precisão desejada entre as réplicas fosse alcançada (Desvio Padrão Relativo <20%) (EMA, 2011; FDA, 2013).

10.9.2 Seletividade

A seletividade foi avaliada através do método da comparação das matrizes, no qual 4 alíquotas de plasma normal, 1 alíquota de plasma lipêmico e 1 alíquota de plasma hemolisado, isentas dos analitos de interesse, foram comparadas a uma matriz de plasma normal fortificada com os fármacos e padrão interno, em concentração correspondente ao limite inferior de quantificação (LIQ).

Para a realização deste ensaio, 40 µL da solução diluente (acetonitrila/água (50:50 v/v)) foram adicionados a 200 µL de cada alíquota de plasma isento dos fármacos e do padrão interno. A mistura foi agitada em vórtex por 1 minuto, extraída com o dietiléter, e após procedeu-se conforme descrito no item 10.7.2.

Para preparo da amostra fortificada foram aliquoteados 200 µL de plasma branco, ao qual foi adicionado a solução mix, de modo a obter as concentrações

de 1 ng/mL para avanafila, lodenafila, sildenafil, udenafila e vardenafila, 5 ng/mL para a tadalafila e 200 ng/mL para a sulfaquinoxalina (padrão interno). Após a fortificação das amostras, procedeu-se conforme descrito no item 10.7.1.

Para comparação dos resultados, os cromatogramas obtidos com as matrizes isentas dos analitos foram extraídos com a massa do composto de interesse e sobrepostos ao cromatograma da amostra fortificada. Diante disso, foi calculado se as respostas de picos interferentes oriundos da matriz isenta de analitos eram inferiores a 20% da área obtida no LIQ dos analitos e 5% da área do PI presentes na matriz fortificada (EMA, 2011; BRASIL, 2012; FDA, 2013).

10.9.3 Curva de calibração

A curva de calibração foi feita com base no método de padronização interna.

As curvas de calibração foram preparadas em triplicata, em seis níveis de concentração, durante três dias consecutivos, conforme descrito no item 3.7.3, incluindo a análise das amostras BPN e BPZ. As concentrações dos fármacos em cada nível de calibração são descritas na TABELA 7.

TABELA 7 – NÍVEIS DE CONCENTRAÇÃO DOS ANALITOS NA CURVA DE CALIBRAÇÃO

Pontos	AVA (ng/mL)	LOD (ng/mL)	SIL (ng/mL)	TAD (ng/mL)	UDE (ng/mL)	VAR (ng/mL)	PI (ng/mL)
Cal 1	1	1	1	5	1	1	200
Cal 2	10	10	10	10	10	10	
Cal 3	50	50	50	50	50	50	
Cal 4	100	100	100	100	100	100	
Cal 5	150	150	150	150	150	150	
Cal 6	200	200	200	200	200	200	

NOTA: AVA, avanafila; LOD, lodenafila; SIL, sildenafil; TAD, tadalafila; UDE, udenafila; VAR, vardenafila; PI, padrão interno

FONTE: O autor (2019)

Para cada analito, uma curva de calibração foi produzida com o intuito de verificar se havia relação linear entre as áreas dos picos do analito corrigidas

pela área do pico do PI versus as concentrações dos analitos corrigidas pela concentração do PI. A construção das curvas foi baseada no modelo linear. A equação da reta e o coeficiente de correlação (r) foram calculados.

10.9.4 Amostras de Controle de Qualidade (CQ)

Para validar e monitorar o desempenho do método bioanalítico, amostras de controle de qualidade (CQ-LIQ, CQB, CQM e CQA) foram preparadas em sextuplicatas de acordo com as concentrações descritas na TABELA 8, e preparadas de maneira igual às amostras da curva de calibração.

TABELA 8 – NÍVEIS DE CONCENTRAÇÃO DAS AMOSTRAS DE CONTROLE DE QUALIDADE

Pontos	AVA (ng/mL)	LOD (ng/mL)	SIL (ng/mL)	TAD (ng/mL)	UDE (ng/mL)	VAR (ng/mL)	PI (ng/mL)
CQ-LIQ	1	1	1	5	1	1	200
CQB	10	10	10	10	10	10	
CQM	100	100	100	100	100	100	
CQA	150	150	150	150	150	150	
CQ-LSQ	200	200	200	200	200	200	
CQD	1000	1000	1000	1000	1000	1000	

NOTA: AVA, avanafila; LOD, lodenafila; SIL, sildenafil; TAD, tadalafila; UDE, udenafila; VAR, vardenafila; PI, padrão interno; CQ-LIQ: limite inferior de quantificação; CQB: Controle de qualidade de baixa concentração; CQM: Controle de qualidade de média concentração; CQA: Controle de qualidade de alta concentração; CQ-LSQ: limite inferior de quantificação CQD: Controle de qualidade de diluição; PI: padrão interno.

FONTE: O autor (2019)

As amostras de CQD foram definidas como 10 vezes o ponto intermediário da curva (CQM) e de modo a obter concentrações que ultrapassassem o LSQ. Alíquotas de plasma branco (160 μ L) foram fortificadas com 40 μ L do mix (100000 ng/mL), de modo a obter as concentrações 1000 ng/mL para os analitos e 2000 ng/mL para o padrão interno, e agitadas por um minuto. Em seguida, foi realizada diluição 1:10 com plasma branco (adicionado 1,8 mL de plasma) e as amostras foram novamente submetidas à agitação por três minutos. Dessa mistura foram retiradas alíquotas de 200 μ L, às quais foram adicionados 40 μ L de diluente, e então extraídas e processadas conforme

descrito no tópico 10.7.1. Por fim, as amostras foram injetadas no sistema CLAE-EM/EM.

10.9.5 Precisão e Exatidão

A precisão e a exatidão foram determinadas em três dias consecutivos, em duas abordagens: intracorrída e intercorrída. Para isso, foram preparadas em cada corrida seis réplicas das concentrações de controle (CQ-LIQ, CQB, CQM, CQA e CQD), de acordo com o demonstrado na TABELA 8.

A precisão foi expressa em termos do coeficiente de variação (CV%) entre as concentrações dos analitos obtidas experimentalmente, em um mesmo nível de concentração. A exatidão foi calculada através do valor de EPR%, em cada nível de concentração.

Para ambos, precisão e exatidão, são exigidos erros menores que 15%, exceto para o CQ-LIQ, para o qual os desvios não devem exceder 20%.

10.9.6 Efeito Residual (*carryover*)

O teste de *carryover* foi realizado com a finalidade de verificar se há arraste dos analitos da amostra anterior em amostras posteriores. O ensaio consistiu de injeção de uma amostra branco de plasma, seguida da injeção de uma amostra de plasma fortificado na concentração do nível mais alto da curva de calibração (LSQ). Logo após a injeção da amostra fortificada, a amostra branco de plasma, analisada anteriormente, foi submetida por mais 2 vezes. Nenhum pico de interferência significativa (20% da área do LIQ e 5% da área do PI) deve ser observado nos cromatogramas dos brancos de plasma nos mesmos tempos de retenção dos analitos e dos padrões internos (BRASIL, 2012).

10.9.7 Efeito Matriz

Para realizar o teste de efeito matriz, foram preparadas oito réplicas em solução com a mesma concentração do CQB (10 ng/mL para os analitos e 200 para o padrão interno) e CQA (150 ng/mL para os analitos e 200 ng/mL para o padrão interno).

Além disso, foram utilizadas oito alíquotas de 200 µL de plasma, sendo quatro plasmas normais, dois lipêmicos e dois hemolisados, as quais foram preparadas conforme item 10.7.2, de modo a obter os mesmos níveis de concentração das soluções CQB, sem que houvessem perdas no processo de extração. Da mesma forma, foram preparadas 8 alíquotas de plasma fortificado após a extração com concentração equivalente ao CQA.

Para cada amostra foi obtido o Fator de Matriz Normalizado (FMN). O Coeficiente de Variação (CV%) entre os FMNs relativos às amostras e suas respectivas soluções não deve apresentar valores superiores a 15% (BRASIL, 2012).

10.9.8 Recuperação

Foram realizados testes de recuperação para o monitoramento e avaliação do procedimento desenvolvido. Foram comparadas amostras fortificadas antes da extração e amostras fortificadas após a extração, sendo o objetivo verificar a porcentagem perdida dos analitos durante o processo de preparação amostral.

As amostras fortificadas anteriormente e posteriormente a extração foram preparadas (de acordo com os itens 10.7.1 e 10.7.2) de modo a obter três réplicas do CQB (10 ng/mL dos analitos e 200 ng/mL do padrão interno), três réplicas do CQM (100 ng/mL dos analitos e 200 ng/mL do padrão interno) e três réplicas do CQA (150 ng/mL dos analitos e 200 ng/mL do padrão interno).

A recuperação foi estimada através do cálculo da diferença entre as áreas dos picos cromatográficos obtidos com as amostras fortificadas antes e

após a extração. O resultado foi expresso em percentagem, sendo a amostra fortificada após a extração considerada 100% de recuperação.

10.9.9 Estabilidade das amostras fortificadas

Para realizar os testes de estabilidade, alíquotas de 200 µL de plasma branco foram fortificadas com o mix, de modo a obter as concentrações 10 e 150 ng/mL dos analitos, referentes ao CQB e CQA, respectivamente, e 200 ng/mL de sulfaquinoxalina (PI). Foram preparadas 3 replicatas para cada concentração dos analitos. Após a fortificação, as amostras ficaram na condição estabelecida e então foram preparadas conforme item 10.7.1.

Todas as amostras de estabilidade foram avaliadas por meio de um comparativo entre as áreas dos picos cromatográficos obtidas com o teste em questão, e aquelas obtidas com amostras recém preparadas. Considerou-se estável quando o desvio da média das concentrações não ultrapassou 15% do valor nominal.

10.9.9.1 Estabilidade após Ciclos de Congelamento e Descongelamento

No ensaio de estabilidade após ciclos de congelamento e descongelamento, as amostras fortificadas com o PI e com os analitos (CQB e CQA) foram congeladas por 24 horas (- 40 °C) e, então, descongeladas à temperatura ambiente. Após o descongelamento das amostras, estas foram novamente congeladas (- 40 °C) por mais um período de 24 horas, e assim sucessivamente, até completar três ciclos de congelamento e descongelamento. Após todo esse processo, as amostras foram submetidas ao processo de extração, explicado no item 10.7.1, e então injetadas no sistema CLAE-EM/EM.

10.9.9.2 Estabilidade de Curta Duração

Para o teste de estabilidade de curta duração, as amostras fortificadas (CQB e CQA) foram mantidas sobre a bancada, em temperatura ambiente, por 6 horas. Após, foi realizado o procedimento de extração, de acordo com o mencionado no tópico 10.7.1. Por fim, as amostras foram analisadas por CLAE-EM/EM.

10.9.9.3 Estabilidade de Longa Duração

Para a condução da estabilidade de longa duração, as amostras fortificadas (CQB e CQA) foram congeladas a - 40°C por um período de 30 dias. Decorrido este período, as amostras foram extraídas como descrito no tópico 10.7.1, e em seguida foram analisadas quantitativamente.

10.9.9.4 Estabilidade Pós-processamento

Para a análise de estabilidade pós-processamento, após a fortificação, as amostras (CQB e CQA) foram agitadas e submetidas à extração, conforme item 10.7.1. Então, as amostras foram armazenadas no gerenciador de amostras (22 °C) e, após 8 horas, injetadas no sistema CLAE-EM/EM e quantificadas.

10.9.9.5 Estabilidade das Soluções – Estoque e Trabalho

Para o ensaio de estabilidade em solução foram preparadas soluções estoque (1 mg/mL) e de trabalho (100 ng/mL). As soluções estoques foram armazenadas em freezer a - 40 °C por 30 dias enquanto as soluções de trabalho permaneceram sobre a bancada por 6 horas em temperatura ambiente e na geladeira (4 °C) por 72 horas. Decorrido o período de tempo, as amostras foram

diluídas com o objetivo de obter os mesmos níveis de concentração do CQB e CQA.

Os resultados obtidos com as amostras deste ensaio foram comparados com a média dos valores obtidos com soluções recém preparadas, nos mesmos níveis de concentração. Foram consideradas estáveis as soluções em estudo que apresentaram desvios inferiores a 10% em relação às respostas das soluções recém preparadas.

11 RESULTADOS E DISCUSSÃO

11.1 SELEÇÃO DO PADRÃO INTERNO

Com o objetivo de compensar erros aleatórios e sistemáticos inerente a qualquer método analítico, foi estabelecido como padrão interno a sulfoquinoxalina, adicionada em concentração constante às amostras.

A sulfaquinoxalina representa um antimicrobiano usado especialmente no tratamento de coccidiose (infecção intestinal em aves – parasitose), sendo que seu uso é proibido em humanos. Tal substância foi escolhida como PI por não estar presente nas amostras de pacientes, por conter características físico-químicas e estrutura semelhante aos iPDE5 e por apresentar tempo de retenção próximo (mas não idêntico) ao dos analitos.

11.2 Otimização dos parâmetros do espectrômetro de massas

A primeira etapa durante o desenvolvimento de um método por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas é a otimização dos parâmetros espectrométricos por infusão direta de soluções contendo os analitos.

Inicialmente, os parâmetros espectrométricos foram variados de forma a obter a melhor intensidade de sinal analítico para todos os analitos e PI. A fonte de ionização utilizada foi *Electrospray* (ESI), pois apresenta vantagens como alta sensibilidade e seletividade, compatibilidade com a cromatografia líquida e capacidade de ionizar compostos de média a alta complexidade, mesmo na presença de matrizes complexas como o plasma.

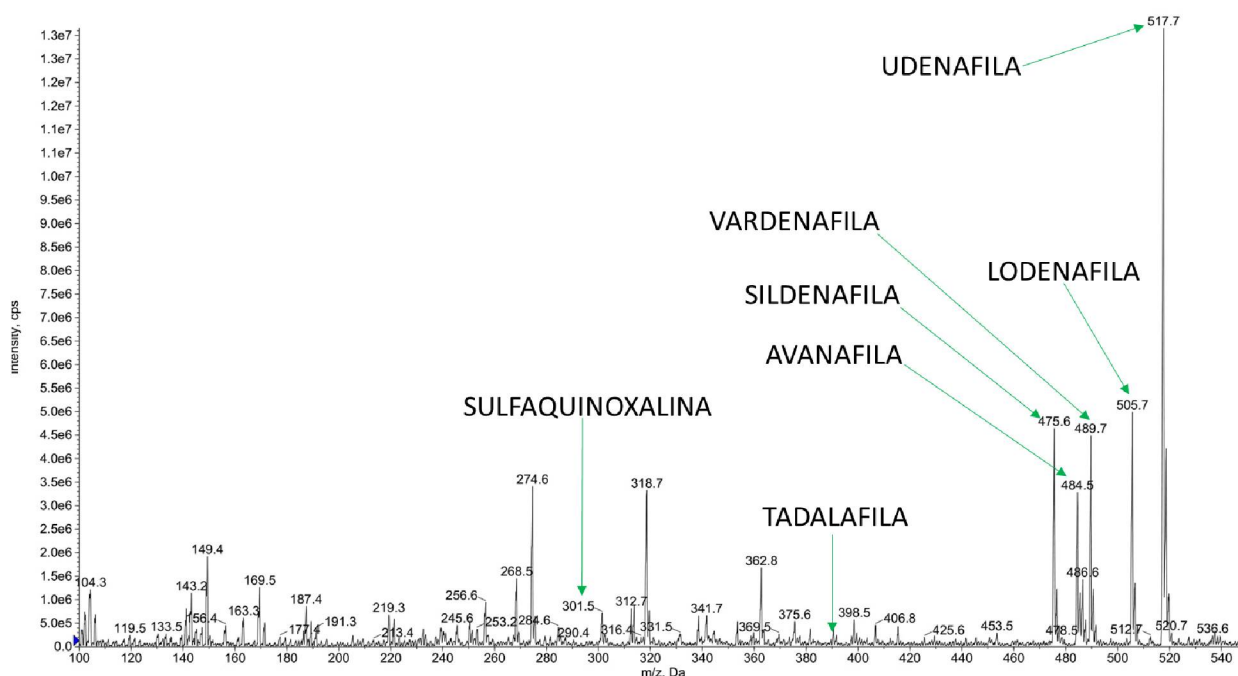
Foram avaliados os modos negativo e positivo de ionização. O modo positivo de ionização foi escolhido com base na literatura, uma vez que os analitos apresentam grupos funcionais básicos, que facilmente aceitam um próton, H⁺ USP 40).

Definido o modo de ionização, foi realizada a seleção do aditivo e definida sua concentração. No caso de ESI positivo, pode-se adicionar ácidos

voláteis para favorecer a protonação do analito, tal como o ácido fórmico. Além disso, pode-se utilizar tampões voláteis para controle do pH, sendo o exemplo mais comum o formiato de amônio. Tais aditivos devem ser adicionados em baixas concentrações para evitar a supressão da ionização desses compostos. Logo, foram testados os aditivos ácido fórmico e formiato de amônio, isoladamente e misturados. A mistura dos aditivos promoveu. O pH final da fase móvel aquosa foi 2,85 e da fase orgânica foi 5,50.

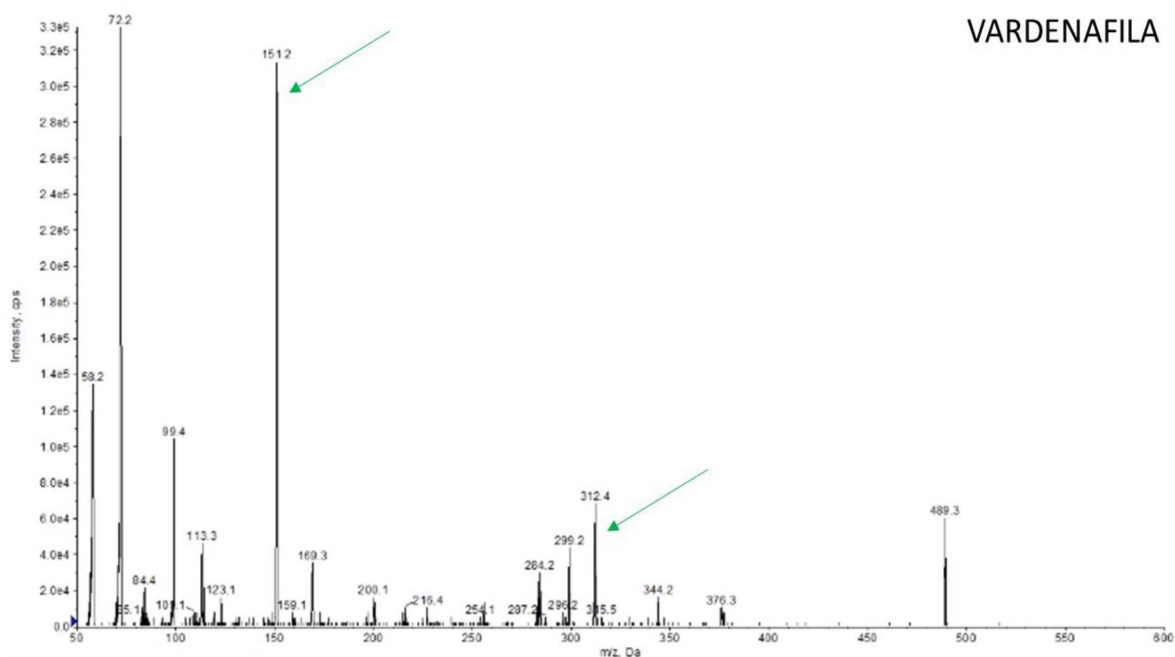
Além dos aditivos, foram otimizadas as proporções de solvente orgânico e água. Após os testes, foi definida como solução diluente para infusão a mistura acetonitrila:água 50:50 v/v. Os espectros de massas dos íons moleculares e seus fragmentos podem ser observados nas FIGURAS 22, 23, 24, 25, 26, 27 e 28.

FIGURA 22 - ESPECTRO DE MASSAS DOS ÍONS MOLECULARES DOS iPDE5



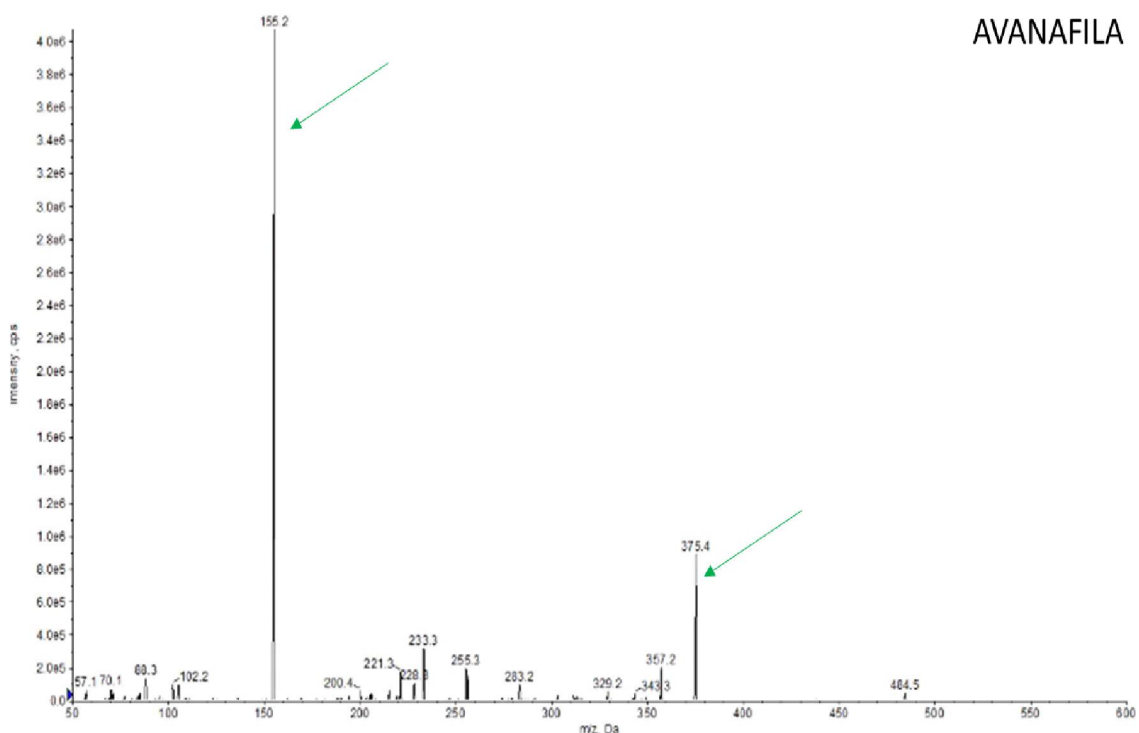
FONTE: Autor (2019)

FIGURA 23 - ESPECTRO DE MASSAS DOS FRAGMENTOS DOS ÍONS MOLECULARES DA VARDENAFILA



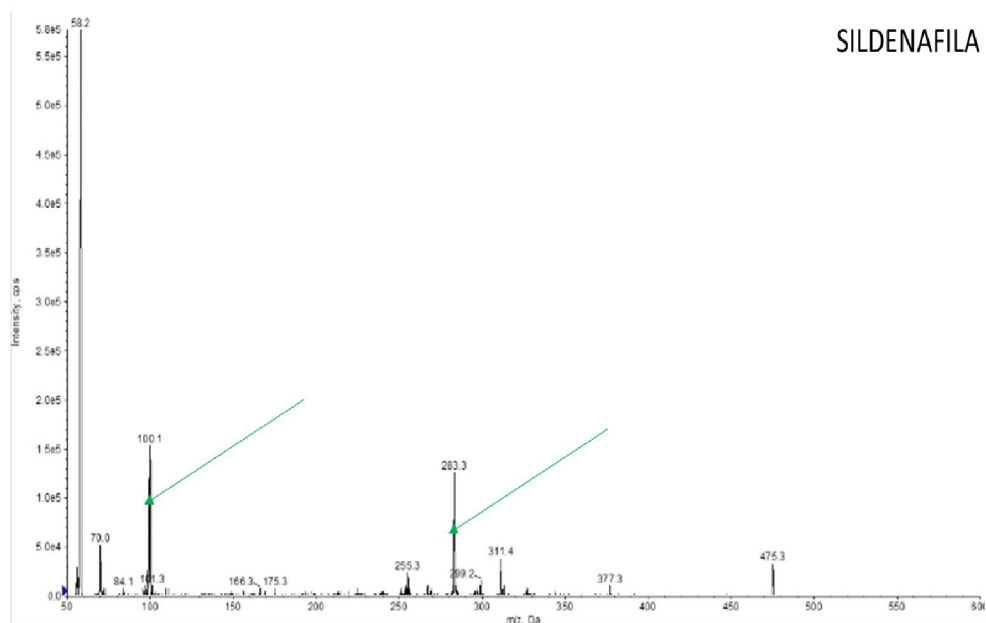
FONTE: Adaptado pelo Autor (2019)

FIGURA 24 - ESPECTRO DE MASSAS DOS FRAGMENTOS DOS ÍONS MOLECULARES DA AVANAFILA



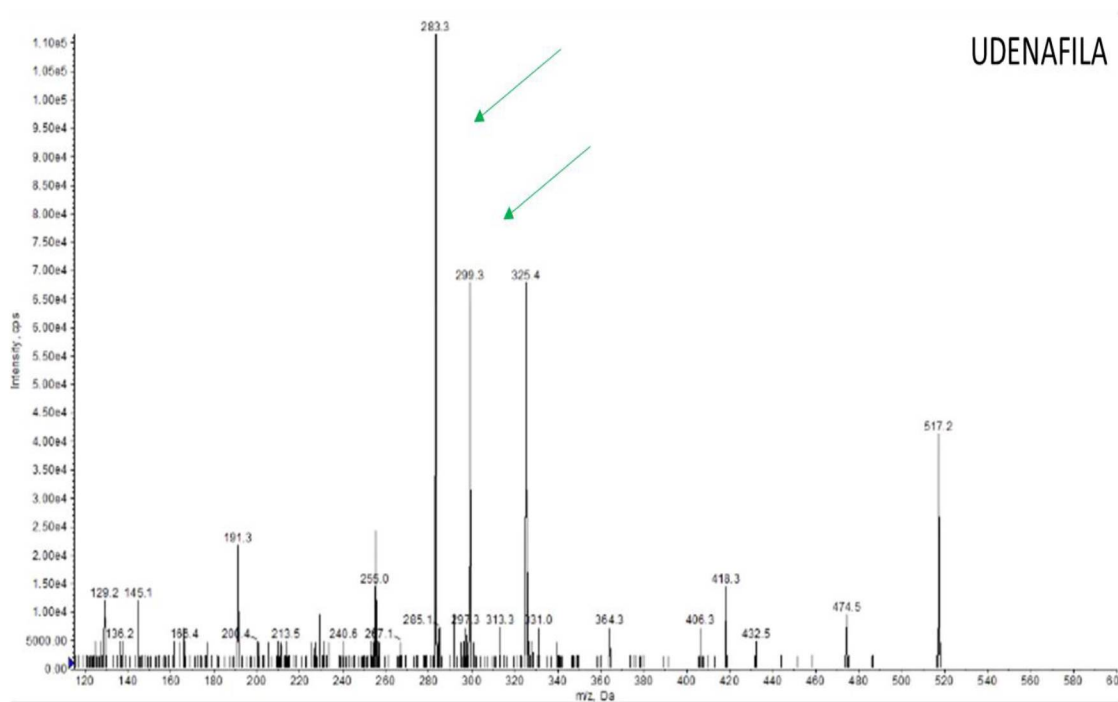
FONTE: Adaptado pelo Autor (2019)

FIGURA 25 - ESPECTRO DE MASSAS DOS FRAGMENTOS DOS ÍONS MOLECULARES DA SILDENAFILA



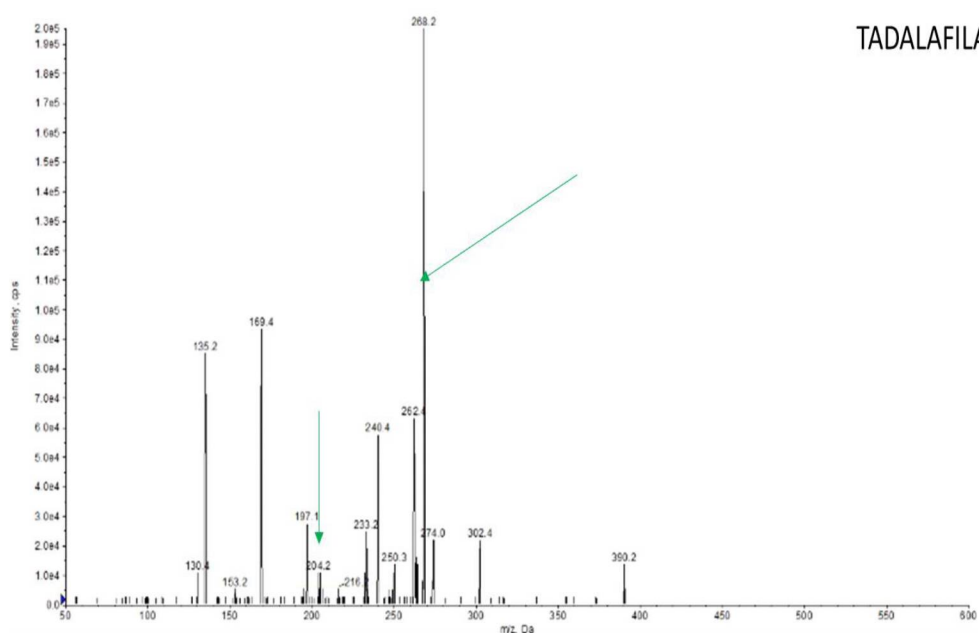
FONTE: Adaptado pelo Autor (2019)

FIGURA 26 - ESPECTRO DE MASSAS DOS FRAGMENTOS DOS ÍONS MOLECULARES DA UDENAFILA



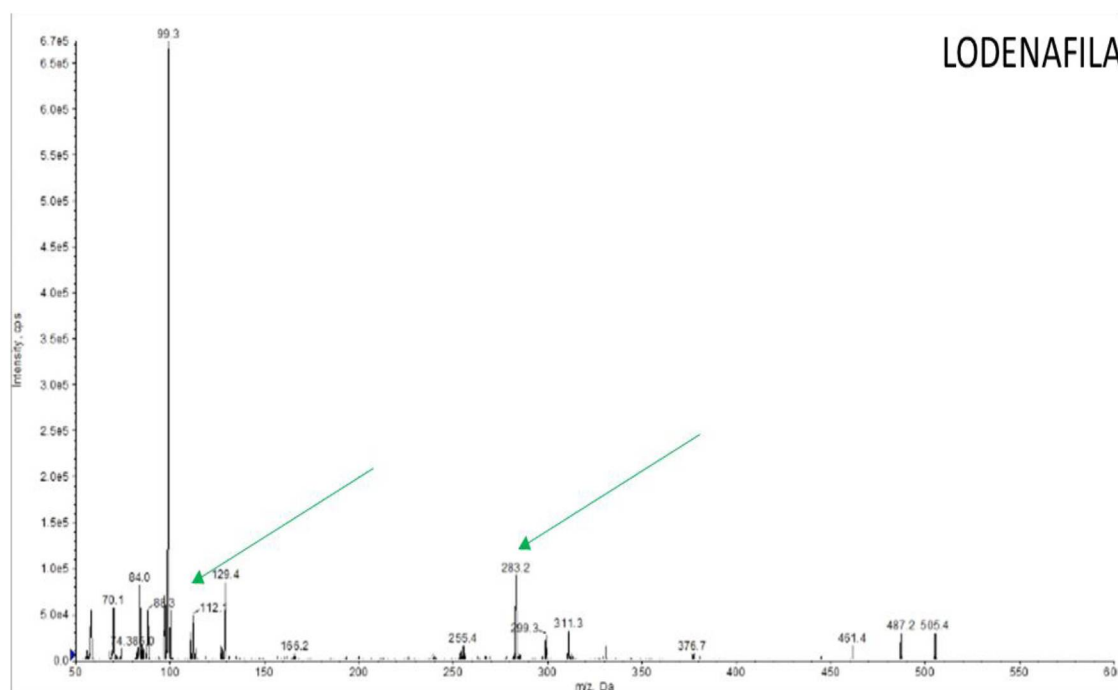
FONTE: Adaptado pelo Autor (2019)

FIGURA 27 - ESPECTRO DE MASSAS DOS FRAGMENTOS DOS ÍONS MOLECULARES DA TADALAFILA



FONTE: Adaptado pelo Autor (2019)

FIGURA 28 - ESPECTRO DE MASSAS DOS FRAGMENTOS DOS ÍONS MOLECULARES DA LODENAFILA



FONTE: Adaptado pelo Autor (2019)

Tendo definido o modo de ionização, solução diluente e verificado a intensidade do sinal do analito, foi realizada a otimização dos parâmetros de análise por Multiple Reaction Monitoring (MRM). Durante o experimento de MRM foram otimizados os parâmetros de voltagens DP, EP, CEP, CE e CXP mais adequados para a obtenção dos íons fragmentos mais estáveis dos analitos. Ao final da otimização, as transições de m/z foram selecionadas para quantificação dos analitos (FIGURA 23). Os parâmetros otimizados para cada uma das transições estão descritos na TABELA 9.

TABELA 9 – ÍONS MOLECULARES, TRANSIÇÕES MONITORADAS E PARÂMETROS AJUSTADOS NO ESPECTRÔMETRO DE MASSAS PARA O MONITORAMENTO EM PLASMA DOS FÁRMACOS E PADRÃO INTERNO

Fármacos	Íon protonado (m/z)	Íons fragmentos (m/z)	DP	EP	CEP	CE	CXP
AVA	484	375	46	6	22	53	4
		155	46	6	22	75	4
LOD	505	283	51	10	16	51	6
		112	51	10	16	39	4
SIL	475	283	46	7	20	45	6
		100	71	4	22	39	4
TAD	390	268	36	10	26	50	4
		204	50	10	26	50	4
UDE	517	283	46	10	20	55	6
		299	46	10	20	39	6
VAR	489	150	46	9	20	47	6
		312	46	10	28	57	6
PI	301	156	31	6	18	35	4
		108	31	6	18	27	4

NOTA: AVA, avanafila; LOD, lodenafila; SIL, sildenafil; TAD, tadalafila; UDE, udenafila; VAR, vardenafila; PI, padrão interno.

FONTE: O autor (2019)

Após definição das condições do analisador, foram definidos os parâmetros da fonte (CUR, CAD, IS, GS1, GS2 e temperatura). Esse procedimento é realizado através da Análise por Infusão em Fluxo (FIA), na qual ocorre o acoplamento do cromatógrafo líquido com o espectrômetro de massas, sem a presença da coluna cromatográfica. A otimização desses parâmetros permite que, mesmo com um fluxo maior, compatível com cromatografia líquida, seja possível realizar a análise em espectrômetro de massas. O fluxo utilizado para esse ensaio foi de 200 $\mu\text{L}/\text{min}$ em modo de eluição isocrático. Foi utilizada

como fase móvel a mistura de acetonitrila:água (50:50 v/v) contendo ácido fórmico 0,1% e 3 mM de formiato de amônio. Ficaram definidos os seguintes parâmetros da fonte de ionização: voltagem do capilar (IS): 4500 V, temperatura: 450 °C, gás de interface (CUR): 10 psi, gás de colisão (CAD): 6 psi, gás de nebulização (GS1): 45 psi e gás auxiliar (GS2): 45 psi.

11.3 Otimização de parâmetros da cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas

Ao término da otimização dos parâmetros do espectrômetro de massas foi realizado o acoplamento dos equipamentos e desenvolvido o método LC-MS.

Os primeiros experimentos visando à separação cromatográfica tiveram como base a variação da fase estacionária, a proporção dos solventes, temperatura e fluxo. Como tratava-se de uma análise através do experimento de MRM, a separação dos compostos não é crucial, pois são monitoradas transições específicas, não havendo interferência por sobreposição. Contudo, como a matriz plasma é rica em compostos, é importante afastar os analitos de interesse do volume morto da coluna cromatográfica, evitando a supressão iônica do analito de interesse, uma vez que nessa região são eluídos diversos compostos que não são retidos na coluna. Através do uso de regime de eluição em gradiente, é possível garantir que os fármacos e o PI não eluam no volume morto, possibilitando uma análise segura, sem interferência dos componentes do plasma.

Inicialmente, foram testadas colunas com diferentes fases estacionárias e diferentes dimensões, tais como C8 e C18 (50 mm x 2,1 mm, 5 µm e 100 mm x 2,1 mm, 5 µm). Dentre essas, os analitos apresentaram melhor perfil cromatográfico com a utilização a coluna X-Bridge Shield C18 (100 x 2.1 mm, 5 µm). Em seguida, foram avaliadas diferentes composições e tipos de eluição da fase móvel (acetonitrila:água), assim como diferentes vazões de fluxos (200 a 400 µL/min), volumes de injeção (10 µL e 20 µL) e temperaturas de forno da coluna (30°C, 35°C e 40°C), visando a melhor separação e formato dos picos.

Com base nas condições testadas, os melhores resultados de separação dos compostos foram obtidos nas seguintes condições:

- Solução diluente: mistura de acetonitrila:água 50:50 v/v;
- Fase móvel: solução A (solução aquosa) contendo 0,1% de ácido fórmico e 3 mmol/L de formiato de amônio e solução B (acetonitrila/água (95:5 v/v)), contendo 0,1% de ácido fórmico e 3 mmol.L⁻¹ de formiato de amônio;
- A fase móvel foi eluída em modo gradiente, conforme abaixo (TABELA 10):

TABELA 10 – GRADIENTE ESTABELECIDO PARA EXTRAÇÃO DOS ANALITOS

TEMPO (min)	TAXA DE FLUXO (μL/min)	A (%)	B (%)
0,00	300	95	5
1,00	300	75	25
3,30	300	65	35
4,70	300	65	35
7,00	300	10	90
8,30	300	10	90
9,30	300	95	5
12,00	300	95	5

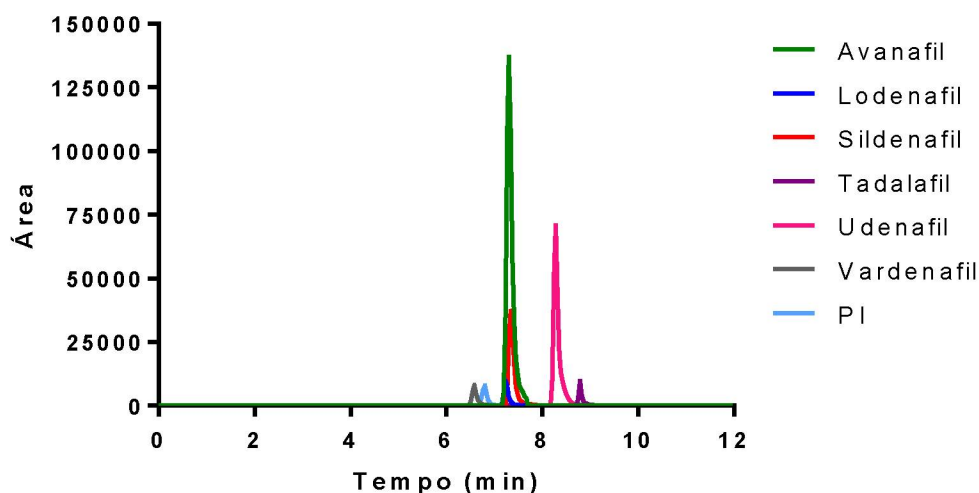
FONTE: O autor (2019)

- Coluna: XBridge Shield C18 de tamanho de partícula acoplada a uma pré-coluna XBridge C18 (10 x 2,1 mm), 5 μm de tamanho de partícula (Waters Corporation, Milford, EUA);
- Temperatura da coluna: 40°C;
- Volume de injeção: 20 μL;
- Fonte de ionização: ESI operando no modo positivo de ionização;
- Aquisição dos dados: *Multiple Reaction Monitoring* (MRM) com *dwell time* de 150 ms.

O método desenvolvido foi capaz de analisar os analitos de forma rápida, apresentado uma excelente sensibilidade e resolução. A elevada seletividade da ferramenta analítica associada a um eficiente gradiente de eluição possibilitou uma análise extremamente eficiente, com um tempo total de doze minutos. Não foram observadas interferência de outros

compostos, mesmo tratando-se de uma matriz rica em metabólitos como o plasma. O cromatograma do método desenvolvido pode ser observado na FIGURA 29.

FIGURA 29 - CROMATOGRAMA OBTIDO DA AMOSTRA DE PLASMA FORTIFICADA COM OS FÁRMACOS E DO PI



FONTE: O autor (2019)

11.4 Procedimento de extração dos fármacos do plasma branco fortificado

Com o intuito de avaliar a melhor forma de extrair os analitos do plasma humano, diferentes métodos de extração foram testados, dentre eles extração líquido-líquido e precipitação de proteínas. Os ensaios foram conduzidos em quadruplicata, sendo definido o melhor procedimento, aquele que apresentou a maior recuperação dos analitos com desejada reprodutibilidade (melhor CV).

Apesar da extração por precipitação de proteínas ter apresentado recuperação (%) e CV (%) interessante, a extração líquido-líquido foi a que apresentou as melhores taxas. As amostras contendo metanol adicionado de ácido fórmico tornaram o procedimento inviável, visto que não foi possível coletar o sobrenadante devido a não separação do mesmo.

Dentre os solventes escolhidos, observou-se que, apesar do TBME apresentar a melhor taxa média de recuperação dos analitos (93,58%), em especial para a tadalafila (89,00%), não apresentou o melhor CV (5,64%). O

acetato de etila apresentou a taxa média de recuperação dos analitos similar (93,13%) ao obtido através do TBME, porém apresentou a pior taxa média de recuperação para a tadalafila (61,35%). Logo, optou-se pelo dietil éter, visto que apresentou interessante taxa média de recuperação dos analitos (91,19%) e para a tadalafila (78,68%). Analisando a recuperação dos analitos de forma isolada, apesar do acetato de etila ter apresentado as melhores taxas de recuperação, tal solvente não proporcionou os melhores valores de CV. Dentre todos os solventes considerados nesse estudo, o dietil éter apresentou o menor CV (5,23%), quando comparado com os resultados inerentes do TBME (5,64%) e acetato de etila (8,10%), podendo então ser considerado o agente mais reprodutível. A comparação entre os seis solventes testados é demonstrada na TABELA 11.

TABELA 11 - RECUPERAÇÃO DOS ANALITOS EM PLASMA HUMANO UTILIZANDO DIFERENTES TÉCNICAS DE EXTRAÇÃO E SOLVENTES EXTRATORES

Extração	Solventes	Dados	AVA	LOD	SIL	TAD	UDE	VAR	MÉDIA
PP	ACN	CV (%)	1,10	3,37	3,89	3,92	4,97	7,65	4,15
		Rec. (%)	84,41	84,36	98,44	82,86	80,83	79,86	85,13
	ACN + 1%AFO	CV (%)	12,95	3,75	15,45	6,89	13,55	4,79	9,56
		Rec. (%)	88,52	94,12	94,12	100,00	82,23	95,78	92,46
	METANOL	CV (%)	6,98	11,44	8,48	11,55	7,67	7,48	8,93
		Rec. (%)	87,64	88,62	92,19	39,19	100,00	90,73	83,06
LL	TBME	CV (%)	3,40	4,30	3,57	9,39	4,00	9,18	5,64
		Rec. (%)	95,25	82,38	98,56	89,00	96,28	100,00	93,58
	ACETATO DE ETILA	CV (%)	7,73	11,79	4,94	9,91	3,88	10,37	8,10
		Rec. (%)	100,00	100,00	100,00	61,35	97,09	100,32	93,13
	DIETIL ÉTER	CV (%)	5,44	3,07	4,93	8,51	3,48	5,97	5,23
		Rec. (%)	97,53	80,96	99,36	78,68	91,76	98,85	91,19

NOTA: PP, extração por precipitação de proteínas; LL, extração líquido-líquido; ACN, acetonitrila; ACN + 1% AFO, acetonitrila + 1% de ácido fórmico; TBME, éter metil-terc-butilico; AVA, avanafil; LOD, lodenafil; SIL, sildenafil; TAD, tadalafila; UDE, udenafil; VAR, vardenafil; CV, coeficiente de variação; Rec., recuperação.

FONTE: O autor (2019)

11.5 Validação do método

A validação de métodos bioanalíticos é composta por diversas análises que comprovam a confiabilidade do método. Para isso, foram realizados ensaios com matriz fortificada com diferentes concentrações dos analitos que se deseja quantificar. Se o método se mostrar adequado na análise de matriz fortificada, assume-se que o mesmo poderá então avaliar amostras reais.

11.5.1 Seletividade

A seletividade foi avaliada em plasma humano normal, lipêmico e hemolisado. Como demonstrado (TABELA 12 e FIGURA 30), as respostas dos picos de interferentes próximos aos tempos de retenção dos analitos e do PI foram inferiores a 20% e 5% destes, respectivamente. Desta forma, é possível afirmar que o método é seletivo.

TABELA 12 - SELETIVIDADE DOS ANALITOS EM PLASMA HUMANO

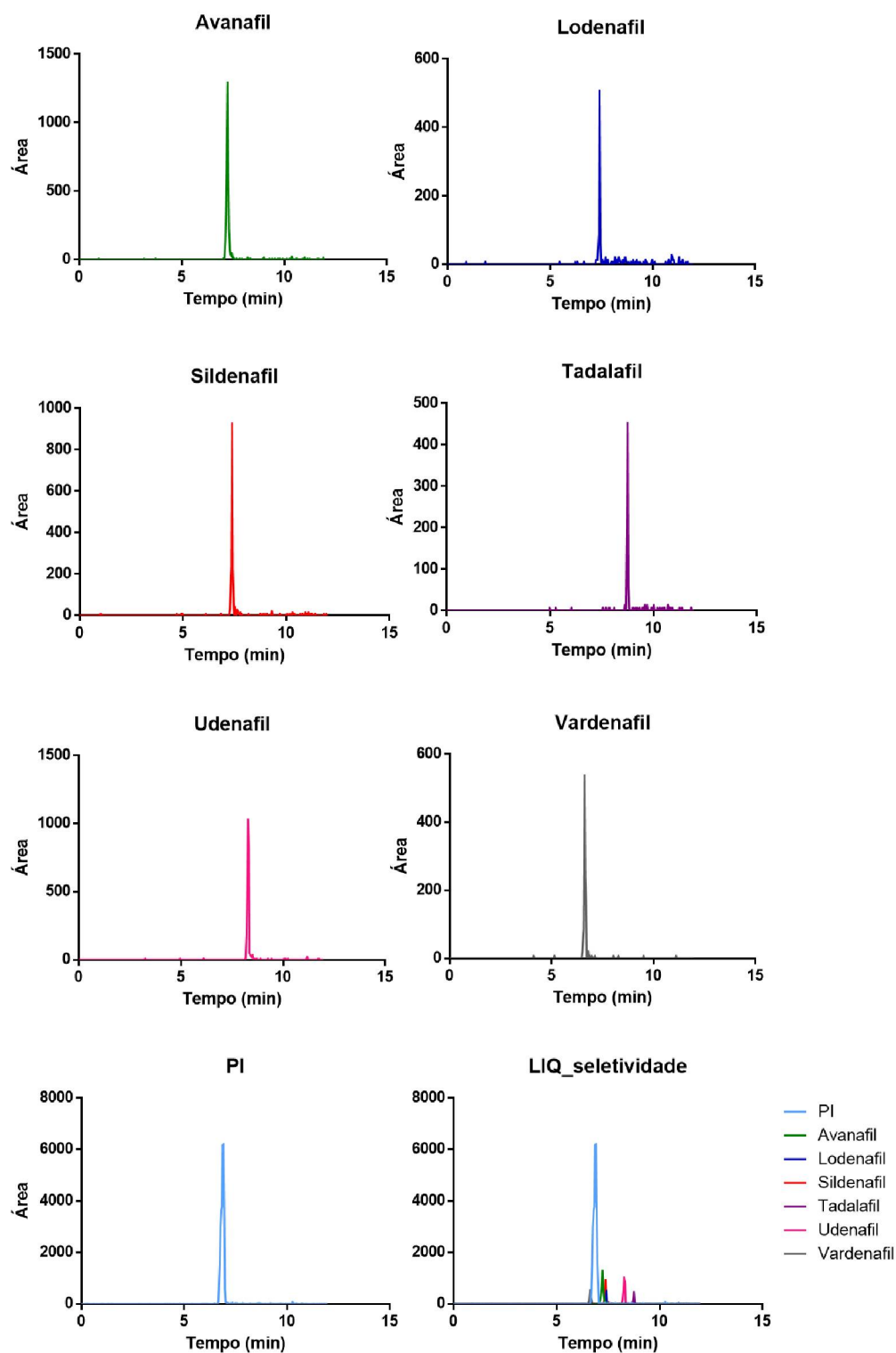
Amostras	Dados	AVA	LOD	SIL	TAD	VAR	UDE	PI
LIQ	Área	6740	2620	2380	335	1380	3890	101000
BPN 1	Área	850	350	385	0	146	530	0
	% do LIQ	12,61	13,36	16,18	0	10,58	13,62	0
BPN 2	Área	959	280	0	0	0	520	779
	% do LIQ	14,23	10,69	0	0	0	13,37	0,77
BPN 3	Área	890	260	0	0	154	350	0
	% do LIQ	13,20	9,92	0	0	11,16	9,00	0
BPN 4	Área	840	350	0	0	0	480	0
	% do LIQ	12,46	13,36	0	0	0	12,34	0
BPL	Área	840	360	333	0	121	220	0
	% do LIQ	12,46	13,74	13,99	0	8,77	5,66	0
BPH	Área	866	354	0	0	202	370	0
	% do LIQ	12,85	13,51	0	0	14,64	9,51	0

NOTA: AVA, avanafila; LOD, lodenafila; SIL, sildenafil; TAD, tadalafila; UDE, udenafila; VAR, vardenafila; BPN 1, branco plasma normal 1; BPN 2, branco plasma normal 2; BPN 3, branco plasma normal 3; BPN 4, branco plasma normal 4; BPL, branco plasma lipêmico; BPH, branco plasma hemolisado.

Valor igual a zero: não foi possível integrar.

FONTE: O autor (2019)

FIGURA 30 – SOBREPOSIÇÃO DOS CROMATOGRAMAS OBTIDOS DE AMOSTRAS DE PLASMA BRANCO NORMAL, HEMOLISADO E LIPÊMICO JUNTAMENTE COM OS ANALITOS



11.5.2 Limite Inferior de Quantificação

Os valores obtidos de LIQ (relação sinal ruído > 5 com comprovada precisão e exatidão) para os analitos em estudo foram: 1 ng/mL para avanafila, lodenafila, sildenafil, udenafila e vardenafila, e 5 ng/mL para tadalafila, com valores de CV% inferiores a 20%, conforme demonstrado nas TABELAS 13, 14 15, 16, 17 e 18.

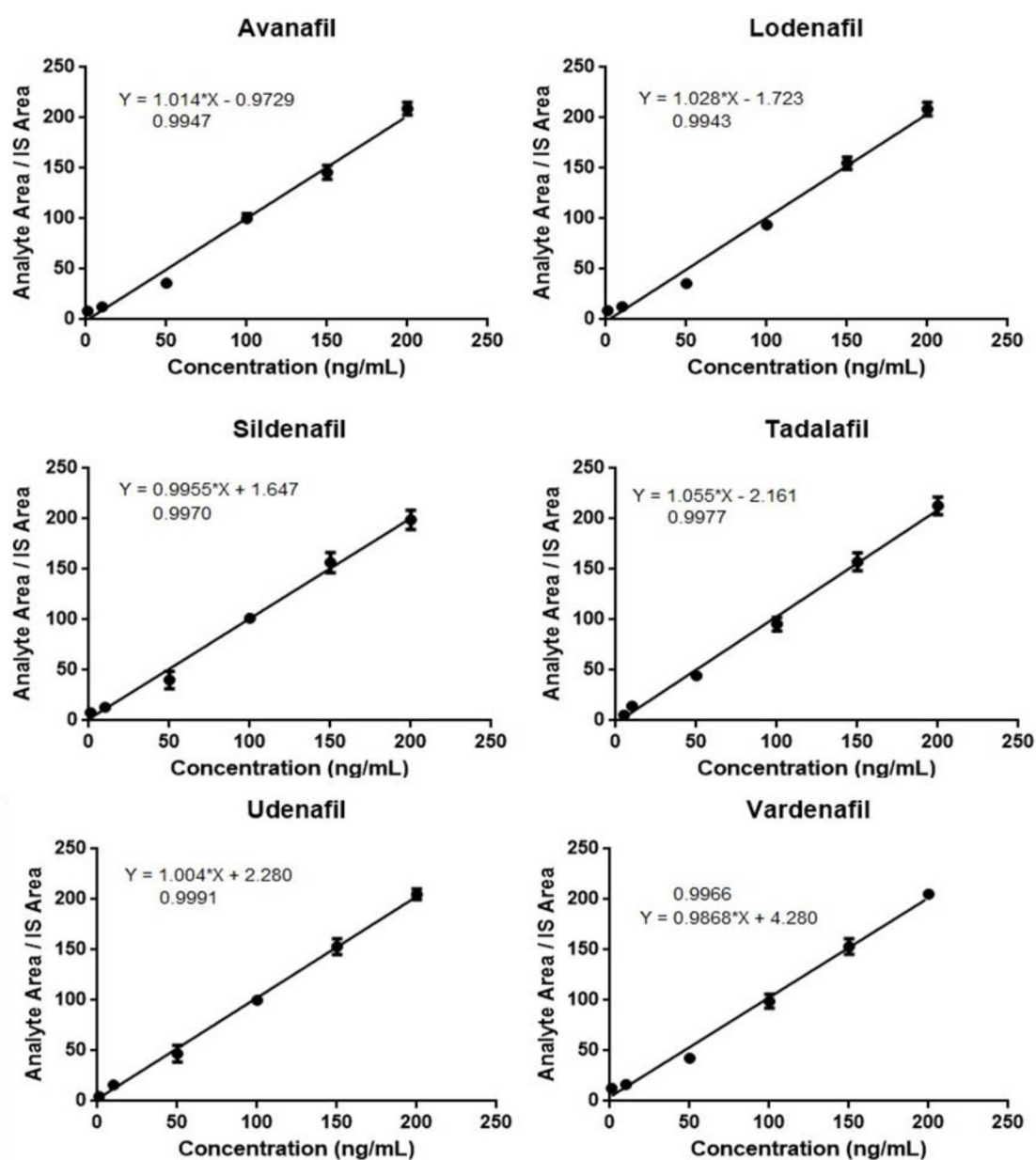
Destaca-se que os valores de LIQ foram estabelecidos conforme o valor esperado para estudos de monitoramento terapêutico destes fármacos, e não apenas como o valor mais baixo quantificável.

11.5.3 Curva de Calibração

O intervalo da curva de calibração foi estabelecido com base na aplicabilidade do método, sendo estimado por meio de estudos farmacocinéticos (KIM, 2008; GLINA, 2009; JUNG, 2010; NIKOLAOU, 2011; MUIRHEAD, 2012).

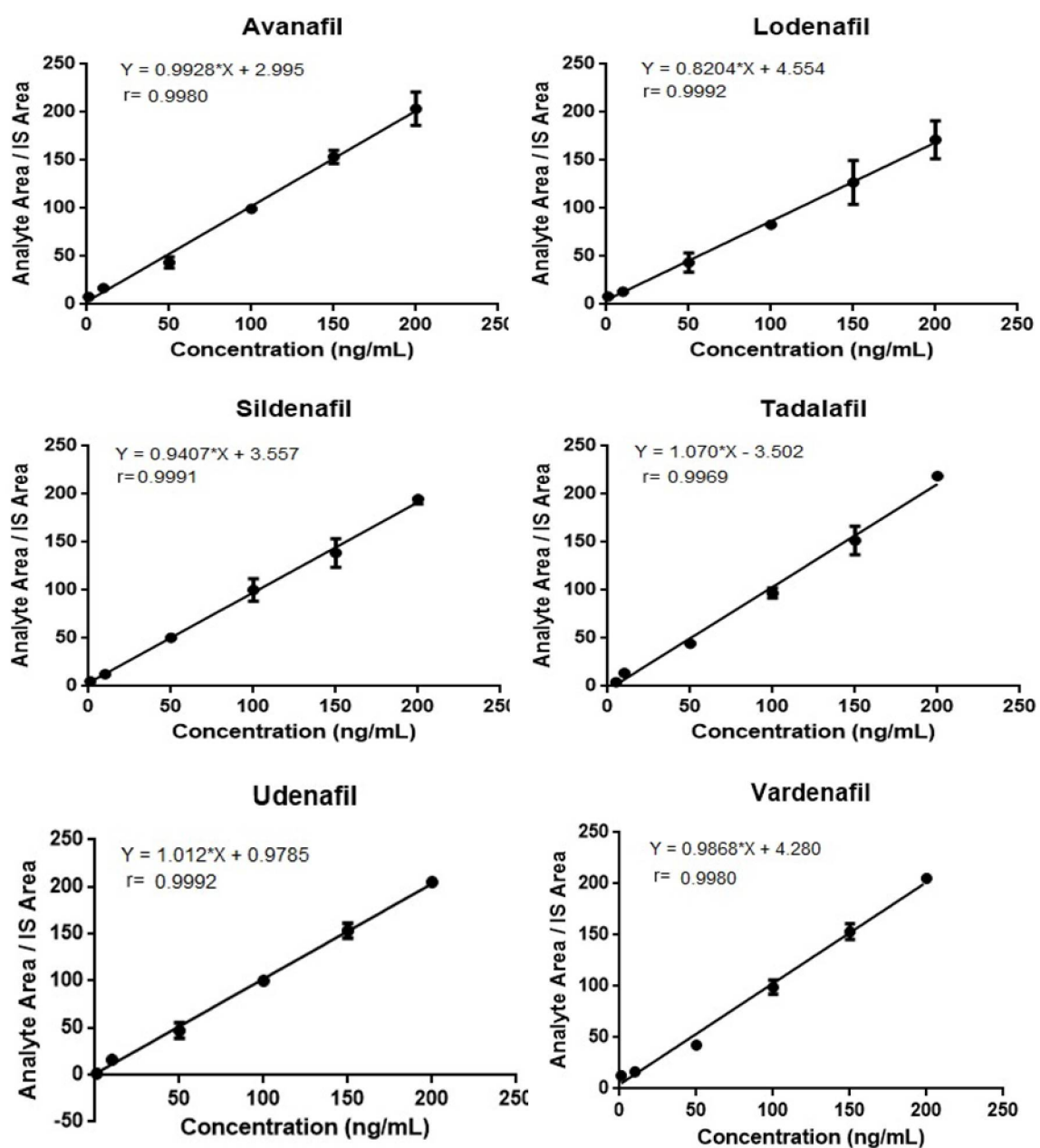
A curva de calibração confirmou que há relação linear entre as áreas dos picos dos analitos divididos pelas áreas dos picos do PI versus a relação da concentração dos analitos sobre concentração do PI. Após três dias de ensaios, as curvas foram aprovadas por apresentarem no mínimo 75% dos padrões de calibração com desvios inferiores a 20% em relação à concentração nominal do LIQ e 15% para os outros níveis da curva de calibração (TABELAS 13, 14 15, 16, 17 e 18). Além disso, destaca-se que as curvas apresentaram índice de correlação superior a 0,99, conforme demonstrado nas FIGURAS 31, 32 e 33.

FIGURA 31 – CURVA DE CALIBRAÇÃO DO 1º DIA



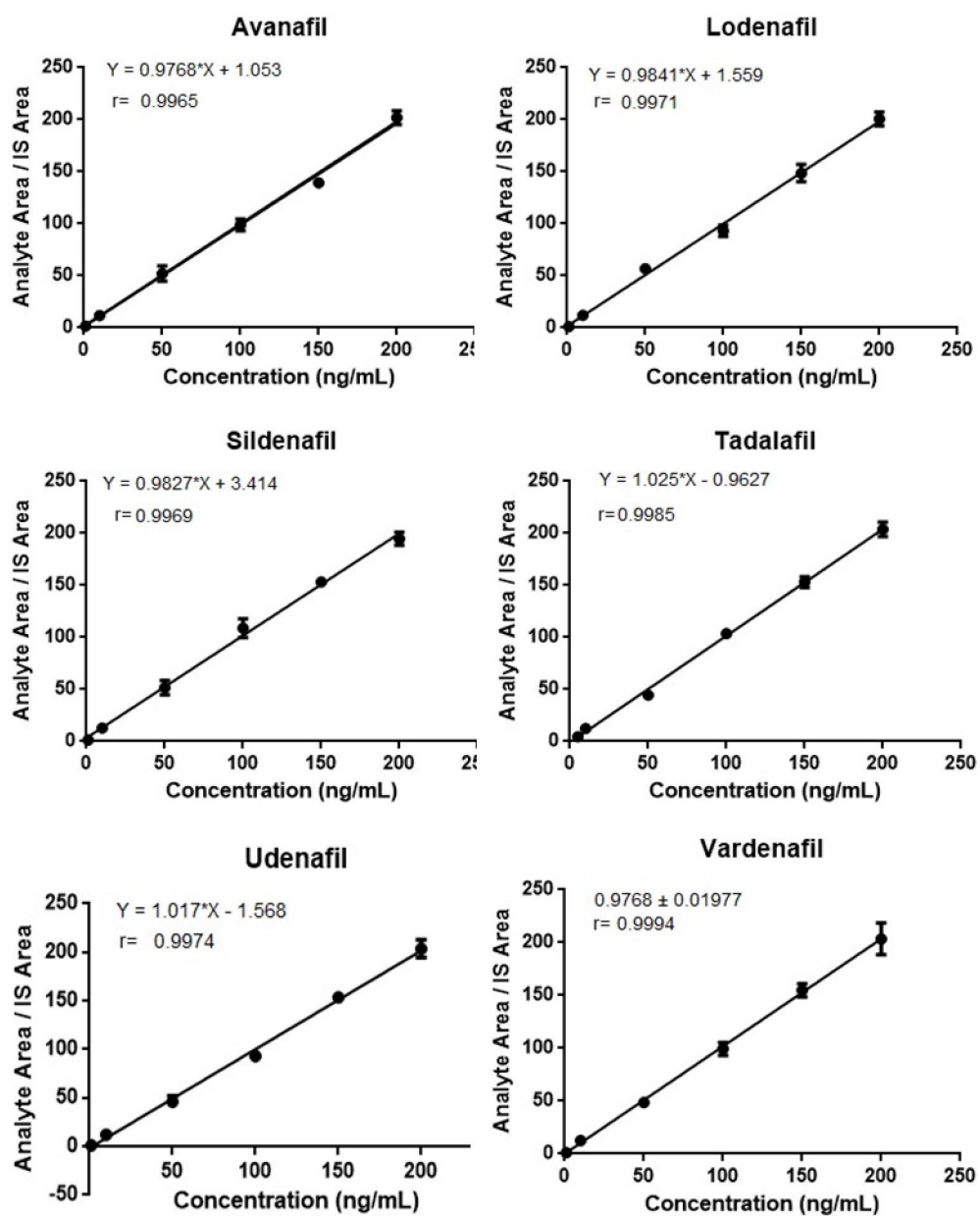
FONTE: O autor (2019)

FIGURA 32 – CURVA DE CALIBRAÇÃO DO 2º DIA



FONTE: O autor (2019)

FIGURA 33 – CURVA DE CALIBRAÇÃO DO 3º DIA



FONTE: O autor (2019)

TABELA 13 – VALORES DE PRECISÃO E EXATIDÃO OBTIDOS EM CADA NÍVEL DE CONCENTRAÇÃO DA CURVA DE CALIBRAÇÃO DA AVANAFILA

Concentração nominal (ng/mL)	1º dia		2º dia		3º dia	
	Precisão CV (%)	Exatidão EPR (%)	Precisão CV (%)	Exatidão EPR (%)	Precisão CV (%)	Exatidão EPR (%)
1	18,57	14,00	16,29	13,05	17,66	13,87
10	8,96	0,67	7,81	2,11	7,95	2,49
50	11,69	-6,73	9,75	-5,55	10,34	6,42
100	9,49	-6,37	8,56	4,89	8,65	-5,13
150	7,10	0,44	8,12	1,23	6,77	1,08
200	2,99	4,50	4,01	6,44	3,46	4,97

NOTA: CV%, Coeficiente de variação; EPR%, Erro padrão relativo.

FONTE: O autor (2019)

TABELA 14 – VALORES DE PRECISÃO E EXATIDÃO OBTIDOS EM CADA NÍVEL DE CONCENTRAÇÃO DA CURVA DE CALIBRAÇÃO DA LODENAFILA

Concentração nominal (ng/mL)	1º dia		2º dia		3º dia	
	Precisão CV (%)	Exatidão EPR (%)	Precisão CV (%)	Exatidão EPR (%)	Precisão CV (%)	Exatidão EPR (%)
1	13,13	-1,00	12,81	-1,95	14,51	2,83
10	14,47	7,33	12,34	6,44	13,69	7,86
50	12,55	-12,73	11,85	4,55	10,85	3,48
100	0,37	-6,07	2,11	4,41	1,98	-5,14
150	4,97	-5,78	5,64	-3,32	5,82	2,88
200	3,19	4,33	4,21	5,02	3,79	5,01

NOTA: CV%, Coeficiente de variação; EPR%, Erro padrão relativo.

FONTE: O autor (2019)

TABELA 15 – VALORES DE PRECISÃO E EXATIDÃO OBTIDOS EM CADA NÍVEL DE CONCENTRAÇÃO DA CURVA DE CALIBRAÇÃO DA SILDENAFILA

Concentração nominal (ng/mL)	1º dia		2º dia		3º dia	
	Precisão CV (%)	Exatidão EPR (%)	Precisão CV (%)	Exatidão EPR (%)	Precisão CV (%)	Exatidão EPR (%)
1	12,15	14,33	11,32	13,21	11,56	13,55
10	6,84	13,25	6,78	12,88	7,71	12,39
50	11,58	-3,47	10,87	2,34	11,65	-4,03
100	1,83	1,47	3,26	3,48	2,84	-2,60
150	9,75	2,44	8,71	3,89	9,21	-1,86
200	4,79	-0,50	5,97	1,67	5,23	2,15

NOTA: CV%, Coeficiente de variação; EPR%, Erro padrão relativo.

FONTE: O autor (2019)

TABELA 16 – VALORES DE PRECISÃO E EXATIDÃO OBTIDOS EM CADA NÍVEL DE CONCENTRAÇÃO DA CURVA DE CALIBRAÇÃO DA TADALAFILA

Concentração nominal (ng/mL)	1º dia		2º dia		3º dia	
	Precisão CV (%)	Exatidão EPR (%)	Precisão CV (%)	Exatidão EPR (%)	Precisão CV (%)	Exatidão EPR (%)
5	18,46	10,67	16,44	8,23	17,27	9,29
10	7,58	14,00	6,25	13,42	8,21	12,73
50	5,40	-8,47	3,89	-6,76	4,42	4,55
100	11,13	-12,47	6,78	-5,90	9,86	5,66
150	5,21	4,22	5,67	-1,36	4,69	3,21
200	4,09	6,50	3,92	4,84	4,58	5,67

NOTA: CV%, Coeficiente de variação; EPR%, Erro padrão relativo.

FONTE: O autor (2019)

TABELA 17 – VALORES DE PRECISÃO E EXATIDÃO OBTIDOS EM CADA NÍVEL DE CONCENTRAÇÃO DA CURVA DE CALIBRAÇÃO DA UDENAFILA

Concentração nominal (ng/mL)	1º dia		2º dia		3º dia	
	Precisão CV (%)	Exatidão EPR (%)	Precisão CV (%)	Exatidão EPR (%)	Precisão CV (%)	Exatidão EPR (%)
1	4,93	-7,00	3,98	5,18	5,04	-3,27
10	7,71	13,33	6,79	12,76	8,28	-2,85
50	4,84	-3,13	3,22	-3,70	3,96	5,26
100	11,92	-6,63	9,87	4,24	8,51	7,07
150	6,92	0,22	7,24	-1,37	5,28	-2,33
200	2,58	2,50	3,80	2,96	4,92	3,21

NOTA: CV%, Coeficiente de variação; EPR%, Erro padrão relativo.

FONTE: O autor (2019)

TABELA 18 – VALORES DE PRECISÃO E EXATIDÃO OBTIDOS EM CADA NÍVEL DE CONCENTRAÇÃO DA CURVA DE CALIBRAÇÃO DA VARDENAFILA

Concentração nominal (ng/mL)	1º dia		2º dia		3º dia	
	Precisão CV (%)	Exatidão EPR (%)	Precisão CV (%)	Exatidão EPR (%)	Precisão CV (%)	Exatidão EPR (%)
1	13,09	16,67	13,49	13,53	10,97	14,02
10	7,25	12,33	6,78	10,27	8,21	9,79
50	6,05	-13,73	7,06	-10,88	6,79	3,48
100	6,10	-13,87	5,91	-11,74	5,35	3,29
150	2,50	0,89	4,37	-1,65	3,64	2,50
200	1,01	2,67	2,22	3,04	2,85	4,11

NOTA: CV%, Coeficiente de variação; EPR%, Erro padrão relativo.

FONTE: O autor (2019)

11.5.4 Precisão e Exatidão

Estes ensaios foram realizados através de sextuplicatas das cinco concentrações de controle de qualidade: CQ-LIQ, CQB, CQM, CQA e CQD.

O método pode ser considerado preciso e exato ao apresentar valores de CV e EPR inferiores a 20% para o CQ-LIQ, e inferiores a 15% para os demais controles de qualidade, tanto para a precisão e exatidão intracorrída, quanto para a precisão e exatidão intercorrída. Os resultados obtidos podem ser observados na TABELA 19, evidenciando que o método é preciso e exato.

TABELA 19 – RESULTADOS DE PRECISÃO E EXATIDÃO OBTIDOS POR MEIO DO MÉTODO DESENVOLVIDO POR CLAE-EM/EM, EM AMOSTRAS DE PLASMA

Analito	CQ	Concentração nominal (ng/mL)	1º dia (n=6)		2º dia (n=6)		3º dia (n=6)		Intercorrida	
			Precisão	Exatidão	Precisão	Exatidão	Precisão	Exatidão	Precisão	Exatidão
			CV (%)	EPR (%)	CV (%)	EPR (%)	CV (%)	EPR (%)	CV (%)	EPR (%)
AVA	CQ-LIQ	1	16,24	18,17	17,46	6,67	18,76	-6,67	19,08	6,06
	CQB	10	11,64	9,83	14,57	13,50	12,44	6,83	12,47	10,06
	CQM	100	12,02	-9,20	10,01	0,23	5,42	0,48	10,02	2,83
	CQA	150	9,99	-0,81	9,68	3,47	6,68	6,57	8,84	3,07
	CQD	1000**	12,59	-1,47	13,60	3,73	9,37	-1,78	10,94	0,16
LOD	CQ-LIQ	1	18,38	10,67	18,30	10,00	18,35	9,83	17,23	10,17
	CQB	10	11,72	12,83	13,50	13,00	10,89	0,33	12,76	8,72
	CQM	100	13,34	-5,80	11,43	3,38	13,98	-3,22	12,78	-1,88
	CQA	150	9,45	-3,84	10,66	3,78	5,95	1,88	9,01	0,60
	CQD	1000**	13,63	-0,42	11,61	-2,38	10,62	2,15	12,29	0,74
SIL	CQ-LIQ	1	11,67	14,67	12,34	-15,00	18,76	-6,67	18,89	-2,33
	CQB	10	13,42	13,33	12,64	11,50	11,17	2,17	12,65	9,00
	CQM	100	9,82	-6,40	6,26	9,63	6,56	10,23	10,35	4,49
	CQA	150	7,22	3,22	15,96	-13,92	4,67	-0,04	12,13	-3,58
	CQD	1000**	12,92	0,71	9,05	9,03	11,99	7,00	10,45	5,69
TAD	CQ-LIQ	5	13,19	10,33	12,70	-2,20	10,17	7,00	12,49	5,04
	CQB	10	12,18	10,33	12,62	14,50	13,40	12,83	12,13	12,89
	CQM	100	12,99	-13,55	6,37	3,33	9,68	0,47	12,02	-3,25
	CQA	150	12,09	2,58	9,49	0,22	7,81	-3,69	9,80	-0,30
	CQD	1000**	13,95	-3,61	5,73	0,42	8,69	0,73	9,97	-0,33
UDE	CQ-LIQ	1	11,37	2,17	16,86	14,50	19,42	17,17	16,74	11,28
	CQB	10	12,33	6,33	14,86	4,67	12,65	13,00	12,95	8,00
	CQM	100	11,98	-5,17	8,19	3,18	11,10	0,30	10,46	-0,56
	CQA	150	6,96	3,78	12,22	6,33	5,77	-2,20	9,14	2,64
	CQD	1000**	11,03	1,33	10,14	-0,97	10,65	2,10	9,90	1,51
VAR	CQ-LIQ	1	16,27	15,00	14,34	10,33	13,35	4,00	14,54	9,78
	CQB	10	9,98	7,67	8,25	13,17	14,35	10,67	11,16	12,17
	CQM	100	12,92	-9,87	12,56	5,67	8,12	4,93	12,90	0,24
	CQA	150	3,61	1,56	9,04	3,78	6,67	-2,13	6,90	1,07
	CQD	1000**	12,06	-3,48	10,44	0,48	5,74	6,09	10,68	1,89

NOTA: AVA, avanafil; LOD, lodenafil; SIL, sildenafil; TAD, tadalafil; UDE, udenafil; VAR, vardenafil; CQ-LIQ, amostra de controle de qualidade do limite inferior de quantificação; CQB, amostra de controle de qualidade de baixa concentração; CQM, amostra de controle de qualidade de média concentração; CQA, amostra de controle de qualidade de alta concentração; CQD, amostra de controle de qualidade de diluição; CV, coeficiente de variação; EPR, erro padrão relativo. ** Valor Nominal antes da diluição 1:10.

FONTE: O autor (2019)

11.5.6 Efeito Residual (*Carryover*)

O resultado deste ensaio mostrou que as respostas dos picos interferentes próximos ao tempo de retenção dos analitos e do PI foram inferiores a 20% das respostas dos analitos na amostra processada do LIQ e 5% da resposta do PI, respectivamente, conforme TABELA 20. Estes resultados demonstraram ausência de contaminantes relativos às análises anteriores, tanto para os seis analitos quanto para o PI, não comprometendo os resultados de outras corridas analíticas. Os cromatogramas obtidos com plasma branco após as injeções de amostras processadas no LSQ estão apresentados na FIGURA 34.

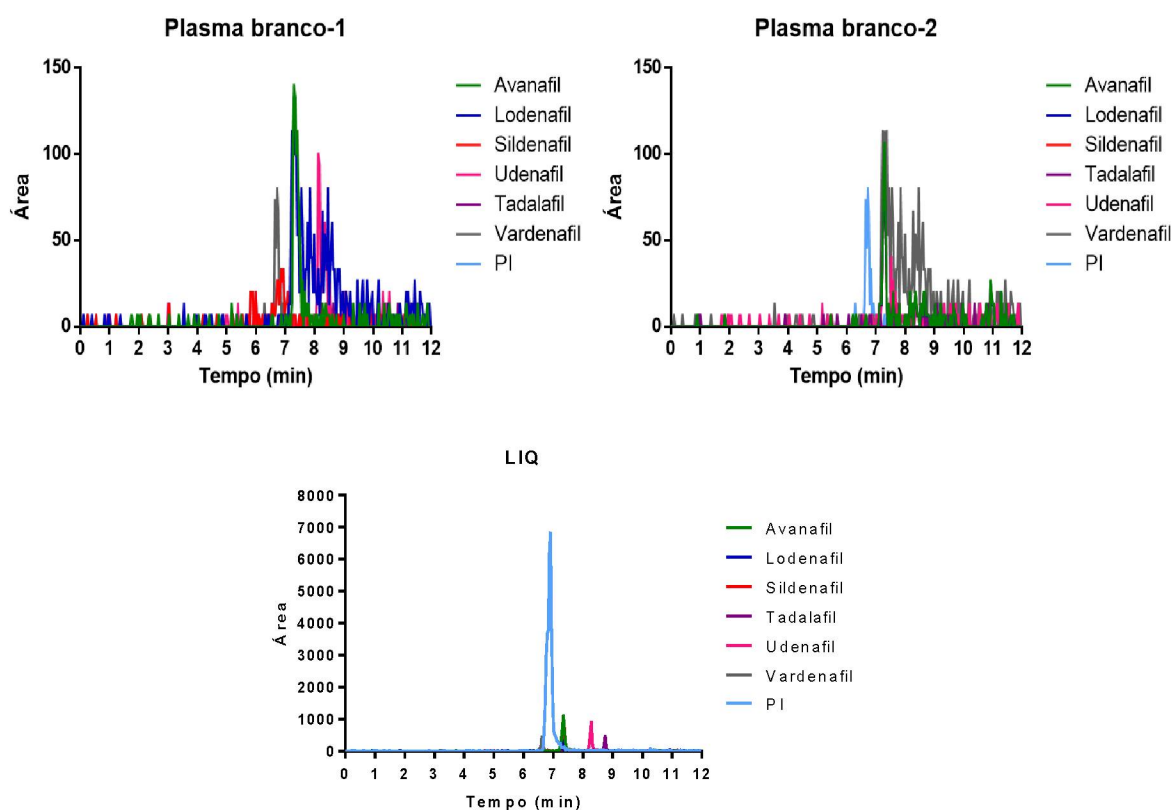
TABELA 20 – RESULTADOS DAS RESPOSTAS DO LIQ, BRANCOS E LSQ

Amostras	Dados	AVA	LOD	SIL	TAD	VAR	UDE	PI
LIQ	Área	6740	2620	2380	335	1380	3890	101000
Branco 1	Área	370	320	0	0	144	492	0
LSQ	Área	1130000	66200	316000	94500	60200	615000	60000
Branco 2	Área	354	366	378	0	155	570	0
	% do LIQ	5,25	13,97	15,88	0	11,23	14,65	0
Branco 3	Área	222	398	0	0	0	365	0
	% do LIQ	3,29	15,19	0	0	0	9,38	0

NOTA: AVA, avanafila; LOD, lodenafila; SIL, sildenafil; TAD, tadalafila; UDE, udenafila; VAR, vardenafila; PI, padrão interno; LIQ, limite inferior de quantificação; LSQ, limite superior de quantificação. Valores igual zero = não foi possível integrar.

FONTE: O autor (2019)

FIGURA 34 - CROMATOGRAMAS OBTIDOS PARA AVALIAÇÃO DO EFEITO RESIDUAL DOS FÁRMACOS E PI, SENDO (i) AMOSTRA BRANCO 1 PROCESSADA COM A CONCENTRAÇÃO DO LSQ, (ii) AMOSTRA BRANCO 2 PROCESSADA COM A CONCENTRAÇÃO DO LSQ, (iii) AMOSTRA PROCESSADA COM A CONCENTRAÇÃO DO LIQ



FONTE: O autor (2019)

11.5.7 Efeito Matriz

Após os cálculos dos fatores de matriz normalizado em plasma normal, lipêmico e hemolisado, por meio da comparação das áreas dos analitos obtidas com amostra FD com as áreas dos analitos em solução, nas mesmas concentrações, foi possível comprovar que o método não apresenta efeito matriz que comprometa a análise, visto que os valores de CV% dos FMN foram inferiores a 15%. Os resultados do ensaio de efeito matriz encontram-se na TABELA 21.

TABELA 21 – RESULTADO DAS ANÁLISES DE EFEITO MATRIZ

Analitos	Controle de Qualidade	Concentração (ng/mL)	Média dos FMN \pm DP	CV (%)
AVA	CQB	10	1,19 \pm 0,14	11,48
	CQA	150	1,10 \pm 0,09	8,07
LOD	CQB	10	0,97 \pm 0,09	8,61
	CQA	150	0,97 \pm 0,12	12,79
SIL	CQB	10	1,10 \pm 0,12	10,88
	CQA	150	0,81 \pm 0,11	13,83
TAD	CQB	10	1,36 \pm 0,16	11,59
	CQA	150	1,01 \pm 0,14	13,84
UDE	CQB	10	1,07 \pm 0,11	10,79
	CQA	150	0,79 \pm 0,09	11,66
VAR	CQB	10	1,78 \pm 0,26	14,78
	CQA	150	1,09 \pm 0,13	11,80

NOTA: AVA, avanafila; LOD, lodenafila; SIL, sildenafil; TAD, tadalafila; UDE, udenafila; VAR, vardenafila; FMN, fator matriz normalizado; DP, desvio padrão; CV, coeficiente de variação; CQB, amostra de controle de qualidade de baixa concentração; CQA, amostra de controle de qualidade de alta concentração.

FONTE: O autor (2019)

11.5.8 Recuperação

Os resultados de recuperação dos analitos e do PI após a extração líquido-líquido estão apresentados na TABELA 22. Todos os ensaios foram realizados em triplicata e, para fins didáticos, foram demonstrados somente a média e o desvio obtido para cada analito.

A menor recuperação obtida foi para a vardenafila, com 73,63% (CQB). Entretanto, o método de extração estabelecido foi considerado efetivo, visto que a recuperação foi reprodutível, precisa e consistente, apresentando coeficientes de variação inferiores a 10%.

TABELA 22 – RESULTADO DO TESTE DE RECUPERAÇÃO

Analitos	Controle de Qualidade	Concentração (ng/mL)	Recuperação (%)	CV (%)
AVA	CQB	10	92,70	9,76
	CQM	100	87,52	7,96
	CQA	150	98,08	6,59
LOD	CQB	10	89,29	9,02
	CQM	100	91,29	8,90
	CQA	150	92,97	3,73
SIL	CQB	10	91,09	8,29
	CQM	100	76,46	6,56
	CQA	150	76,44	4,49
TAD	CQB	10	85,98	8,40
	CQM	100	85,28	6,38
	CQA	150	88,30	2,63
UDE	CQB	10	83,03	8,87
	CQM	100	97,63	7,04
	CQA	150	96,44	5,54
VAR	CQB	10	73,63	9,21
	CQM	100	78,74	8,64
	CQA	150	97,17	7,11
PI	X – X	200	85,50	5,20

NOTA: AVA, avanafila; LOD, lodenafila; SIL, sildenafil; TAD, tadalafila; UDE, udenafila; VAR, vardenafila; CQB, amostra de controle de qualidade de baixa concentração; CQM, amostra de controle de qualidade de média concentração; CQA, amostra de controle de qualidade de alta concentração; C.V., Coeficiente de Variação.

FONTE: O autor (2019)

11.5.9 Teste de Estabilidade das soluções – Estoque e Trabalho

Os resultados da avaliação da estabilidade das substâncias de interesse em solução estoque mostraram que os compostos foram estáveis por 30 dias a - 40 °C e em solução de trabalho (1 mg/mL) por 6 horas a 25 °C e por 72 horas a 4 °C, como demonstrado na TABELA 23.

TABELA 23 – RESULTADO DO TESTE DE ESTABILIDADE EM SOLUÇÃO (ESTOQUE E TRABALHO)

Condição do Estudo	Concentração avaliada	Analito	CV (%)
Após 30 dias, freezer - 40°C	1 mg/mL (SE)	AVA	6,43
		LOD	4,31
		SIL	3,98
		TAD	6,99
		UDE	6,18
		VAR	3,11
		PI	7,20
Após 6 horas na bancada, temperatura ambiente	100 ng/mL (STB)	AVA	7,65
		LOD	6,43
		SIL	6,65
		TAD	7,63
		UDE	5,07
		VAR	3,05
		PI	5,37
Após 72 horas na geladeira, - 4°C	100 ng/mL (STB)	AVA	8,67
		LOD	5,51
		SIL	4,31
		TAD	7,21
		UDE	7,19
		VAR	4,87
		PI	9,62

NOTA: AVA, avanafila; LOD, lodenafila; SIL, sildenafil; TAD, tadalafila; UDE, udenafila; VAR, vardenafila; PI, padrão interno; C.V., Coeficiente de Variação.

FONTE: O autor (2019)

11.5.10 Estabilidade de Curta Duração, Pós-Processamento, após Ciclos de Congelamento e Descongelo e de Longa Duração

A avaliação dos resultados da estabilidade dos analitos em plasma mostraram que os analitos são estáveis em todas as condições analisadas, já que apresentaram CV inferiores a 15%. Os valores obtidos para estes ensaios podem ser encontrados na TABELA 24.

TABELA 24 – RESULTADO DA ESTABILIDADE DOS ANALITOS E DO PI EM PLASMA NAS DIFERENTES CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO

Analitos	Controles	Concentrações avaliadas (ng/mL)	Após Ciclos CV (%)	Curta Duração CV (%)	Longa Duração CV (%)	Pós-processamento CV (%)
AVA	CQB	10	10,02	12,81	9,77	8,73
	CQA	150	8,27	9,47	7,43	9,84
LOD	CQB	10	11,29	12,69	12,64	13,36
	CQA	150	13,50	13,62	10,99	10,55
SIL	CQB	10	13,00	12,93	11,52	10,82
	CQA	150	11,80	12,31	10,94	7,10
TAD	CQB	10	12,75	12,36	13,26	11,71
	CQA	150	5,90	11,40	5,20	5,56
UDE	CQB	10	7,46	9,23	10,15	9,10
	CQA	150	8,98	13,60	4,78	8,67
VAR	CQB	10	11,80	12,75	14,29	13,99
	CQA	150	7,31	9,07	4,76	11,75
PI		200	6,19	7,51	7,89	9,83

NOTA: AVA, avanafila; LOD, lodenafila; SIL, sildenafil; TAD, tadalafila; UDE, udenafila; VAR, vardenafila; PI, padrão interno; CQB, amostra de controle de qualidade de baixa concentração; CQA, amostra de controle de qualidade de alta concentração; CV, coeficiente de variação; EPR, erro padrão relativo.

FONTE: O autor (2019)

12 CONCLUSÃO

O método por CLAE-EM/EM desenvolvido nesse estudo apresentou-se adequado para quantificação da avanafila, lodenafila, sildenafil, tadalafila, udenafila e vardenafila em plasma humano. Além disso, representa o primeiro método que contempla simultaneamente os seis fármacos principais pertencentes à classe farmacológica inibidores da fosfodiesterase, a qual é a primeira opção para tratamento da disfunção erétil.

A extração líquido-líquido com dietil éter proporcionou recuperação reprodutível e satisfatória para os compostos de interesse, além de ser um método simples e rápido quando comparado aos demais métodos de preparação de amostra.

Os parâmetros de validação demonstraram que o método é sensível, seletivo, linear, preciso, exato e isento de efeito residual e de efeito matriz. Além disso, os analitos se apresentaram estáveis em todas as condições testadas, tanto em matriz quanto em solução.

Com os resultados obtidos, pode-se afirmar que o novo método pode ser utilizado como uma ferramenta no auxílio do manejo do tratamento de pacientes que possuem disfunção erétil e que façam uso de algum dos fármacos foco desse trabalho, visto que permite a quantificação de diferentes terapias farmacológicas através de um único método bioanalítico.

REFERÊNCIAS

- ABDO, C. H. et al. Erectile dysfunction: results of the Brazilian Sexual Life Study. **Rev Assoc Med Bras**, v. 52, n. 6, p. 424-429, 2006.
- ACHANA, F. et al. An exploration of synthesis methods in public health evaluations of interventions concludes that the use of modern statistical methods would be beneficial. **J Clin Epidemiol**, v. 67, n. 4, p.376-90, 2014.
- ALBERSEN, M. et al. Evaluation and treatment of erectile dysfunction. **Med Clin North Am**, v. 95, n. 1, p. 201-12, 2011.
- ALBERSEN, M. et al. Evaluation and treatment of erectile dysfunction. **Med Clin North Am**, v. 95, n. 1, p. 201-12, 2011.
- ALVES, M. A. S. G.; QUEIROZ, T. M.; MEDEIROS, I. A. Fisiologia peniana e disfunção erétil: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 16, n. 3, p. 439-444, 2012.
- AMES, J.; SOUZA, D. Z. Counterfeiting of drugs in Brazil. **Rev Saude Publica**, v. 46, n. 1, p. 154-159, 2012.
- ANDERSSON, K. E. PDE5 inhibitors - pharmacology and clinical applications 20 years after sildenafil discovery. **Br J Pharmacol**, v. 175, n. 13, p. 2554-65, 2018.
- ANDERSSON, K. E; WAGNER, G. Physiology of penile erection. **Physiol Rev**, v. 75, p. 191-236, 1995.
- ANSONG, K. S. et al. Epidemiology of erectile dysfunction: a community-based study in rural New York state. **Ann Epidemiol**, v. 10, p. 293, 2000.
- ARAUJO, A. B. et al. The relationship between depressive symptoms and male erectile dysfunction: cross-sectional results from the Massachusetts Male Aging Study. **Psychosom Med**, v. 60, p. 458–465, 1998.
- ATALLAH, A. N. Metodologia de Pesquisa Aplicada e Avaliação em Ciências da Saúde. Revisão Sistemática e da Literatura Médica e Metanálise. **UNESP-UNIFESP**, 1997.
- ATALLAH, A. N.; CASTRO, A. A. Revisão Sistemática da Literatura e Metanálise. **Medicina Baseada em Evidências: fundamentos para a pesquisa clínica**. São Paulo: Lemos - Editorial, p. 40-47, ed. 1998.
- AUA. **American Urological Association**, 2018.
- AVERSA, A. et al. Phosphodiesterase 5 inhibitors in the treatment of erectile dysfunction. **Curr Pharm Des**, v. 12, p. :3467–84, 2006.
- AWAD, A. et al. Evolution in the concept of erection anatomy. **Surgical and Radiologic Anatomy**, v. 33, n. 4, p 301-312, 2011.
- AYTAC, I. A.; MCKINLAY, J. B.; KRANE, R. J. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. **BJU International**, Boston, p. 50-56, março, 1999.

BACON, C. G. et al. A prospective study of risk factors for erectile dysfunction. **J Urol**, v. 176, p. 217, 2006.

BACON, C. G. et al. Association of type and duration of diabetes with erectile dysfunction in a large cohort of men. **Diabetes Care**, v. 25, p. 1458, 2002.

BAFETA, A. et al. Reporting of results from network meta-analyses: methodological systematic review. **BMJ**, v. 348, n., p.1741, 2014.

BASTIAN, M.; HEYMANN, S.; JACOMY, M. Gephi: an open source software for exploring and manipulating networks. In: **International AAAI Conference on Weblogs and Social Media**. Menlo Park, California: The AAAI Press. v. 8, p. 361–362, 2009.

BELLA, M. D. et al. Practice guidelines for erectile dysfunction. **Can Urol Assoc J. CUA**, v. 9, n. 1-2, p. 23-9, 2015.

BERTINO, G. et al. Chronic hepatitis C: This and the new era of treatment. **World J Hepatol**, v. 8, n. 2, p.92-106, 2016.

BERWANGER, O. et al. Como Avaliar Criticamente Revisões Sistemáticas e Metanálises? **Revista Brasileira de Saúde Intensiva**, v. 4, n. 19, 475-480, 2007.

BIONDI-ZOCCAI, G. et al. Network meta-analysis for evidence synthesis: what is it and why is it posed to dominate cardiovascular decision making? **Int J Cardiol**, v. 182, p.309-14, 2015.

BORS E.; COMARR A. E. Neurological disturbances of sexual function with special reference to 529 patients with spinal cord injury. **Urol Surv**, v. 10, p. 191-222, 1960.

BOSWELL-SMITH, V.; SPINA, D.; PAGE, C. P. Phosphodiesterase inhibitors. **British Journal of Pharmacology**, London, v. 147, p. S252-S257, 2006.

BRANT, W. O.; BELLA, A. J.; LUE, T. F. Treatment options for erectile dysfunction. **Endocrinology Metabolism Clinics of North America**, v. 36, p. 465-479, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. DIRETRIZES METODOLÓGICAS. **Diretriz de Avaliação Econômica**. Brasília, 2014.

BRASIL. **Resolução RDC N° 27**, de 17 de maio de 2012, 2012.

BROCK, G. B. et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. **J Urol**, V. 168, p. 1332–6, 2002.

BURNETT, A. L. et al. Erectile Dysfunction: AUA Guideline. **J Urol**, 2018.

BUVAT, J. et al. Adherence to initial PDE-5 inhibitor treatment: randomized open-label study comparing tadalafil once a day, tadalafil on demand, and sildenafil on demand in patients with erectile dysfunction. **J Sex Med**, v. 10, n. 6, p. 1592-602, 2013.

BUVAT, J. et al. Endocrine aspects of male sexual dysfunctions. **J Sex Med**, v. 7, p. 1627, 2010.

CAPPELLERI, J. C. et al. Diagnostic evaluation of the erectile function domain of the International Index of Erectile Function. **Urology**, v. 54, p. 346, 1999.

CARÁ, A. M.; MATTOS JR. D.; DAMIÃO, R. Tratamento medicamentoso oral da disfunção erétil. **International Brazilian Journal of Urology**, v. 29, suppl. 4, p. 3538, 2003.

CASS, Q. B. Validação em métodos cromatográficos para análises de pequenas moléculas em matrizes biológicas. **Quím. Nova**, v. 32, n. 4, p. 1021–1030, 2009.

CATALA-LOPEZ, F. et al. Network meta-analysis for comparing treatment effects of multiple interventions: an introduction. **Rheumatol Int**, v. 34, n. 11, p. 1489–96, 2014.

CATALDI, T. R.; BIANCO, G.; ABATE, S. Profiling of N-acyl-homoserine lactones by liquid chromatography coupled with electrospray ionization and a hybrid quadrupole linear ion-trap and Fourier-transform ion-cyclotron-resonance mass spectrometry (LC-ESI-LTQ-FTICR-MS). **J Mass Spectrom**, v. 43, n. 1, p. 82–96, 2008.

CHEN, L. et al. Phosphodiesterase 5 inhibitors for the treatment of erectile dysfunction: a trade-off network meta-analysis. **Eur Urol**, v. 68, n. 4, p. 674–80, 2015.

CHEW, K. Pharmacotherapy of erectile dysfunction: Current standards. **Indian Journal of Urology**, v. 22, p. 235–240, 2006.

CHIARADIA, M. C.; COLLINS, C. H.; JARDIM, I. C. S. F. O estado da arte da Cromatografia associada à espectrometria de massas acoplada à espectrometria de massas na análise de composto tóxicos em alimentos. **Quím. Nova**, v. 31, n. 3, p. 623–636, 2008.

CHUN, J.; CARSON, C. C. Physician-patient dialogue and clinical evaluation of erectile dysfunction. **Urol Clin North Am**, v. 28, p. 249–58, 2001.

CIULLA, M. M. PDE5 Inhibitors, Erectile Dysfunction and beyond: How, Sometimes, Indications are the Consequences of Marketing Strategies and/or Serendipity. **JSM Sexual Med**, v. 2, n. 1, p. 1005, 2017.

CODEVILLA, C. F.; CASTILHOS, T. S.; BERGOLD, A. M. A review of analytical methods for the determination of four new phosphodiesterase type 5 inhibitors in biological samples and pharmaceutical preparations. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 49, n. 1, jan./mar., 2013.

CORDEIRO, A. M. et al. Revisão Sistemática: uma Revisão Narrativa. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 34, n. 6, p. 428–431, 2007.

CORONA, G. et al. First-generation phosphodiesterase type 5 inhibitors dropout: a comprehensive review and meta-analysis. **Andrology**, v. 4, n. 6, p. 1002–9, 2016.

CUI, H. et al. Efficacy and safety of long-term tadalafil 5 mg once daily combined with sildenafil 50 mg as needed at the early stage of treatment for patients with erectile dysfunction. **Andrologia**, 2014.

DAHABREH, I. J.; PAULUS, J. K.; Association of episodic physical and sexual activity with triggering of acute cardiac events: systematic review and meta-analysis. **JAMA**, v. 305, p. 1225, 2011.

DASS, C. **Fundamentals of Contemporary Mass Spectrometry**, 2007.

DEL POPOLO, G. et al. Time/duration effectiveness of sildenafil versus tadalafil in the treatment of erectile dysfunction in male spinal cord-injured patients. **Spinal Cord**, v. 42, n. 11, p. 643-8, 2004.

DERRY, F.A. et al. Efficacy and safety of oral sildenafil (Viagra) in men with erectile dysfunction caused by spinal cord injury. **Neurology**, v. 51, n. 6, p. 1629-33, 1998.

DHIR, R. R. et al. Combination therapy for erectile dysfunction: an update review. **Asian J Androl**, v. 13, p. 382-390, 2011.

DIAS, S. et al. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. **Stat Med**, v. 29, n. 7-8, p. 932-44, 2010.

DIAS, S. et al. Evidence synthesis for decision making 4: inconsistency in networks of evidence based on randomized controlled trials. **Med Decis Making**, v. 33, n. 5, p. 641-56, 2013.

DONEGAN, S. et al. Indirect comparisons: a review of reporting and methodological quality. **PLoS One**, v. 5, n. 11, p.e11054, 2010.

DOOLEY, K. C. Tandem mass spectrometry in the clinical chemistry laboratory. **Clin Biochem**, v. 36, n. 6, p.471-81, 2003.

EARDLEY, I. et al. Factors associated with preference for sildenafil citrate and tadalafil for treating erectile dysfunction in men naive to phosphodiesterase 5 inhibitor therapy: post hoc analysis of data from a multicentre, randomized, open-label, crossover study. **BJU Int**, v. 100, p. 122, 2007.

EARDLEY, I. The Incidence, Prevalence, and Natural History of Erectile Dysfunction. **Sex Med Rev**, v. 1, n. 1, p. 3-16, 2013.

EMA. **Guideline on bioanalytical method validation**, 2011.

ESPOSITO, K. et al. High proportions of erectile dysfunction in men with the metabolic syndrome. **Diabetes Care**, v. 28, p. 1201, 2005.

FDA. **Guidance for Industry Bioanalytical Method Validation**, 2013.

FELDMAN, H. A. et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. **J Urol**, v. 151, p. 54-61, 1994.

FREITAS, A. R. et al. **Uso recreacional dos inibidores da fosfodiesterase-5 (sildenafil, tadalafila e vardenafila): um novo problema para a saúde pública?** Conselho Federal de Farmácia, n. 2, outubro de 2013. Disponível em: http://www.cff.org.br/userfiles/nota%20tecnica%2010_2013.pdf. Acesso em: 03 de junho de 2018.

FREITAS, V. M. et al. Frequência de uso de inibidores de fosfodiesterase-5 por estudantes universitários. **Rev Saúde Pública**. São Paulo. v. 42, n. 5, p. 965-7, 2008.

GE, L. et al. Epidemiology Characteristics, Methodological Assessment and Reporting of Statistical Analysis of Network Meta-Analyses in the Field of Cancer. **Sci Rep**, v. 6, n. 37208, 2016.

GHOFRANI, H. A.; OSTERLOH, I. H.; GRIMMINGER, F. Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 5, p. 689-702, 2006.

GHOSH, R. et al. Phosphodiesterase inhibitors: their role and implications. **International Journal of PharmTech Research**, Mumbai, v. 1, n. 4, p. 1148-1160, 2009.

GLINA et al., Efficacy and Tolerability of Lodenafil Carbonate for Oral Therapy in Erectile Dysfunction: A Phase III Clinical Trial. **Journal os Sexual Medicine**, v.7, n.5, p. 1928 1936, 2010.

GLINA, S. et al., Efficacy and tolerability of lodenafil carbonate for oral therapy in erectile dysfunction: a phase II clinical trial. **J Sex Med**, v. 6, n. 2, p. 553-7, 2009.

GLISH, G. L. VACHET, R. W. The basics of mass spectrometry in the twentyfirst century. **Nature reviews. Drug discovery**, v. 2, n. 2, p. 140–50, 2003.

GOLDSTEIN, I. et al. Real-world observational results from a database of 48 million men in the United States: Relationship of cardiovascular disease, diabetes mellitus and depression with age and erectile dysfunction. **Int J Clin Pract**. v. 72, n. 4, p. e13078, 2018.

GOLDSTEIN, I. et al., A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of avanafil in subjects with erectile dysfunction. **J Sex Med**, v. 9, n. 4, p. 1122-33, 2012.

GOLDSTEIN, I. Real-world observational results from a database of 48 million men in the United States: Relationship of cardiovascular disease, diabetes mellitus and depression with age and erectile dysfunction. **Int J Clin Pract**. v. 22, p. e13078, Mar. 2018.

GONG, B. et al. Direct comparison of tadalafil with sildenafil for the treatment of erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. **Int Urol Nephrol**. v. 49, n. 10, p. 1731-40, 2017.

GONZALEZ, O. et al. Development of an LCMS/MS method for the quantitation of 55 compounds prescribed in combined cardiovascular therapy. **J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci**, v. 879, n. 3-4, p. 243–252, 2011.

GRATZKE, C. et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. **J Sex Med**, v. 7, p. 445, 2010.

GRECO, T. et al. The attractiveness of network meta-analysis: a comprehensive systematic and narrative review. **Heart Lung Vessel**, v. 7, n. 2, p.133-42, 2015.

GROMATZKY, C. **Urologia e sexualidade**. Publicação do Núcleo Avançado de Urologia do Hospital Sírio-Libanês, 2 ed., p. 2, Maio/Junho, 2008.

HARTLING, L.; VANDERMEER, B.; FERNANDES, R. M. Systematic reviews, overviews of reviews and comparative effectiveness reviews: a discussion of 131 approaches to knowledge synthesis. **Evid Based Child Health**, v. 9, n. 2, p.486-94, 2014.

HATZICHRISTOU, D. et al. Recommendations for the clinical evaluation of men and women with sexual dysfunction. **J Sex Med**, v. 7, p. 337, 2010.

HATZICHRISTOU, D. et al. Sildenafil failures may be due to inadequate patient instructions and follow-up: a study on 100 non-responders. **Eur Urol**, v. 47, p. 518, 2005.

HATZIMOURATIDIS, K. et al. 345-Psychosocial outcomes after initial treatment of erectile dysfunction with tadalafil once daily, tadalafil on demand or sildenafil citrate on demand: results from a randomized, open-label study. **Int J Impot Res**. v. 26, n. 6, p. 223-9, 2014.

HATZIMOURATIDIS, K. et al. Pharmacotherapy for Erectile Dysfunction: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). **J Sex Med**. v. 13, n. 4, p. 465-88, 2016.

HATZIMOURATIDIS, K. et al. Treatment strategy for “non-responders” to tadalafil and vardenafil: a reallife study. **Eur Urol**, v. 50, p. 126, 2006.

HATZIMOURATIDIS, K.; GIULIANO, F.; MONCADA, I.; MUNEER, A.; SALONIA, A.; VERZE, P. **EAU Guidelines on Erectile Dysfunction, Premature Ejaculation, Penile Curvature and Priapism**. European Association of Urology, 2016.

HELLSTROM, W. J. et al. Efficacy of Avanafil 15 Minutes after Dosing in Men with Erectile Dysfunction: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study. **J Urol**, v. 194, n. 2, p. 485-92, 2015.

HIGGINS, J. P. T. et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. **British Medical Journal**, v. 327, n. 7414, p.557-560, 2003.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**, Version 5.1.0. Cochrane, 2011.

HODGES, L. D. et al. The temporal relationship between erectile dysfunction and cardiovascular disease. **Int J Clin Pract**, v. 61, p. 2019, 2007.

HOLCAPEK, M.; KOLÁROVÁ, L.; NOBILIS, M. High-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry in the identification and determination of phase I and phase II drug metabolites. **Analytical and bioanalytical chemistry**, v. 391, n. 1, p. 59–78, 2008.

HUTTON, B. et al. The PRISMA Extension Statement for Reporting of Systematic Reviews Incorporating Network Meta-analyses of Health Care Interventions: Checklist and Explanations. **Ann Intern Med**, v. 162, n. 11, p. 777-84, 2015.

ICH. **Validation of analytical procedures: text and methodology Q2 (R1)**, 2005.

INMAN, B. A. et al. A population-based, longitudinal study of erectile dysfunction and future coronary artery disease. **Mayo Clin Proc**, v. 84, p. 108, 2009.

IUPAC. **Compendium of Chemical Terminology**. Gold Book. 2014.

JACKSON, G. et al. Cardiovascular aspects of sexual medicine. **J Sex Med**, v. 7, p. 1608, 2010.

JADAD, A. R. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Control Clin Trials**, v. 17, n. 1, p. 1-12, 1996.

JANNINI, E. A. et al. Which is first? The controversial issue of precedence in the treatment of male sexual dysfunctions. **J Sex Med**, v. 10, p. 2359, 2013.

JANSEN, J. P. et al. Bayesian meta-analysis of multiple treatment comparisons: an introduction to mixed treatment comparisons. **Value Health**, v. 11, n. 5, p.956-64, 2008.

JANSEN, J. P.; NACI, H. Is network meta-analysis as valid as standard pairwise meta-analysis? It all depends on the distribution of effect modifiers. **BMC Med**, v. 11, p. 159, 2013.

JUSTO, L. P.; SOARES, B. G. D. O.; CALIL, H. M. Revisão Sistemática, Metanálise e Medicina Baseada em Evidências: considerações conceituais. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 54, n. 3, p. 242-247, 2005.

KAISER, F. E. et al. Impotence and aging: clinical and hormonal factors. **J Am Geriatr Soc**, v. 36, p. 511–519, 1988.

KANG, J. S.; LEE, M. H. Overview of Therapeutic Drug Monitoring. The Korean Journal of Internal Medicine, 2009.

KATZ, D. L. Lifestyle and dietary modification for prevention of heart failure. **Med Clin North Am**, v. 88, p. 1295-1320, 2004.

KEATING, G. M. et al. Vardenafil: a review of its use in erectile dysfunction. **Drugs**, v. 63, p. 2673, 2003.

KHALID, S. K. et al. Five steps to conducting a systematic review. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 96, p. 118-121, 2003.

KLONER, R. A. et al. Cardiovascular Safety of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors After Nearly 2 Decades on the Market. **Sex Med Rev**, v.6, n. 4, p. 583-94, 2018.

KORFMACHER, W. A. Foundation review: Principles and applications of LC – MS in new drug discovery. **Drug Discovery Today**, v. 10, n. 20, p. 1357–1367, 2005.

KYLE, J. A. et al. Avanafil for erectile dysfunction. **Ann Pharmacother**, v. 47, p. 1312, 2013.

LALKHEN, A. G.; MCCLUSKEY, A. Statistics V: Introduction to clinical trials and systematic reviews. **Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain**, v. 8, n. 4, p. 143-146, 2008.

LANÇAS, F. M. A Cromatografia Líquida Moderna e a Espectrometria de Massas: finalmente “compatíveis”? **Scientia Chromatographica**, v. 1, n. 2, p.

LOBODA, A. V. et al. A tandem quadrupole/time-of-flight mass spectrometer with a matrix-assisted laser desorption/ionization source: design and performance. **Rapid Commun Mass Spectrom**, v. 14, n. 12, p.1047-57, 2000.

LOPES, A. A. Medicina Baseada em Evidências: a arte de aplicar o conhecimento científico na prática clínica. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 43, n. 3, p. 285-288, 2000.

LOPES, A. A. Medicina Baseada em Evidências: Potenciais Contribuições para a Educação Médica Continuada. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 78, n. 1, p. 25- 30, 2008.

LÚCIO *et al.*, Lodenafil carbonate in the treatment of erectile dysfunction. **Rev Bras Med**, 64:425–32, 2007.

LUE, T. F. Physiology of Penile Erection and Pathophysiology of Erectile Dysfunction. In: WEIN, A.J.; KAVOUSSI, L.R.; CAMPBELL, M.F. et al. **Campbell-Walsh Urology**. Philadelphia: Elsevier, ed. 10, ed, v.1, p. 688-720, 2012.

MANCHIKANTI, L. Evidence-Based Medicine, Systematic Reviews, and Guidelines in Interventional Pain Management, Part I: Introduction and General Considerations. **Pain Physician**, v. 11, p. 161-186, 2008.

MANCUSO, A. C. B. **Métodos Bayesianos em Meta-análise**. 2010. 82 f. Monografia (Bacharelado em Estatística) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, Porto Alegre, 2010.

MARINELLI, C.; MOREIRA J. R.; E. D.; ROCHA, L. C. A. Epidemiologia da disfunção erétil. **International Brazilian Journal of Urology**, v. 29, n. 4, p. 5-8, 2003.

MCCABE, M. et al. Psychological and interpersonal dimensions of sexual function and dysfunction. **J Sex Med**, 7: 327. 2010.

MCCABE, M. P. et al. Incidence and Prevalence of Sexual Dysfunction in Women and Men: A Consensus Statement from the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. **J Sex Med**, v. 13, n. 2, p. 144-52, 2016.

MCCABE, M. P.; ALTHOF, S. E. A systematic review of the psychosocial outcomes associated with erectile dysfunction: does the impact of erectile dysfunction extend beyond a man's inability to have sex? **J Sex Med**, v. 11, p. 347, 2014.

MCCULLOUGH, A. R. et al. Randomized, double-blind, crossover trial of sildenafil in men with mild to moderate erectile dysfunction: efficacy at 8 and 12 hours postdose. **Urology**, v. 71, n. 4, p. 686-92, 2008.

MCNAMARA, E.R; DONATUCCI, C. F. Newer phosphodiesterase inhibitors: Comparison with established agents. **Urologic Clinics of North America**, v. 38, p. 155-163, 2011.

MILFONT, J. C. F.; CUNHA, P. B. Disfunção erétil e suas interfaces. **Revista de Angiologia e Cirurgia Vascular**, n. 2, p. 19-20, 2007.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Programa de Orientação e Atendimento a Dependentes (PROAD). **Drogas e redução de danos: Uma cartilha para profissionais de saúde**. São Paulo, 2008.

MOHER, D. et al. Epidemiology and reporting characteristics of systematic reviews. **PLoS Med**, v. 4, n. 3, p. e78, 2007.

MONTORSI, F. et al. Earliest time to onset of action leading to successful intercourse with vardenafil determined in an at-home setting: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **J Sex Med**, v. 1, n. 2, p. 168-78, 2004.

MONTORSI, F. et al. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. **Eur Urol**, v. 44, p. 360, 2003.

MONTORSI, F. et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. **J Sex Med**, v. 7, p. 3572-88. 2010.

MONTORSI, P. et al. The triad of endothelial dysfunction, cardiovascular disease, and erectile dysfunction: clinical implications. **European Urology**, v. 8, p. 58, 2009.

MOON, K. H. et al. Efficacy of once-daily administration of udenafil for 24 weeks on erectile dysfunction: results from a randomized multicenter placebo-controlled clinical trial. **J Sex Med**, v. 12, n. 5, p. 1194-201, 2015.

MOREIRA E. D. JR. et al. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: results from a population-based cohort study in Brazil. **Urology**, v. 61, n. 2, p. 431-436, 2003.

MULHALL, J. P. et al. The 2018 Revision to the Process of Care Model for Management of Erectile Dysfunction. **J Sex Med**. v. 15, n. 10, p. 1434-45, 2018.

NACI, H. et al. Evidence-based prescribing: combining network meta-analysis with multicriteria decision analysis to choose among multiple drugs. **Circ Cardiovasc Qual Outcomes**, v. 7, n. 5, p. 787-92, 2014.

NIESSEN, W. M. State-of-the-art in liquid chromatography-mass spectrometry. **J Chromatogr A**, v. 856, n. 1-2, p.179-97, 1999.

NIH - CONSENSUS CONFERENCE. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. **JAMA**, v. 270, p. 83-90, 1993.

NORDMANN, A. J.; KASENDA, B.; BRIEL, M. Meta-analyses: what they can and cannot do. **Swiss Med Wkly**, v. 142, 2012.

NWANKO, T. et al. Hypertension among adults in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey. **National Center for Health Statistics**, Hyattsville, MD, 2013.

PAICK, J. S. et al. Efficacy and safety of mirodenafil, a new oral phosphodiesterase type 5 inhibitor, for treatment of erectile dysfunction. **J Sex Med**, v. 5, n. 11, p. 2672-80, 2008.

PALIT, V.; EARDLEY, I. An update on new oral PDE5 inhibitors for the treatment of erectile dysfunction. **Nat Rev Urol**, v. 7, n. 11, p. 603-9, 2010.

PASSOS, A. D. C. Aspectos Epidemiológicos das Hepatites Virais. **Medicina**, v. 36, n., p.30-36, 2003.

PATTERSON, R. et al. Lifestyle illicit drug seizures: A routine ESI–LC–MS method for the identification of sildenafil and vardenafil. **Forensic Science International**, Charleston, v. 83–88, agosto/maio, 2012.

PAULA, S. H. B.; ALMEIDA, J. D.; BONFIM, J. R. A. Disfunção erétil: da medicalização à integralidade do cuidado na atenção básica. Saúde do Homem no SUS. **Boletim do Instituto de Saúde**, v. 14, n. 1, agosto, 2012.

PETERS, A. F. T. et al. **Requirements for the validation of analytical methods**, 2009.

PICKERING, T. G. et al., Sildenafil citrate for erectile dysfunction in men receiving multiple antihypertensive agents: a randomized controlled trial. **Am J Hypertens**, v. 17, n. 12, p. 1135-42, 2004.

PISSINI, C. F. **Aplicações em Meta-análises sob um enfoque Bayesiano usando dados médicos**. Dissertação (Mestrado em Estatística) – Universidade Federal de São Carlos, São Paulo, 2006.

PORST, H. et al. Efficacy of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction at 24 and 36 hours after dosing: a randomized controlled trial. **Urology**, v. 62, n. 1, p. 121-5, discussion 5-6, 2003.

PORST, H. et al. Evaluation of the efficacy and safety of once-a-day dosing of tadalafil 5mg and 10mg in the treatment of erectile dysfunction: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Eur Urol**, v. 50, n. 2, p. 351-9, 2006.

PORST, H. et al. The efficacy and tolerability of vardenafil, a new, oral, selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction: the first at-home clinical trial. **Int J Impot Res**, v. 13, n. 4, p. 192-9, 2001.

RAFTERY, J.; RODERICK, P.; STEVENS, A. Potential use of routine databases in health technology assessment. **Health Technol Assess**, v. 9, n. 20, p.1-92, 2005.

RAJFER, J. et al. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. **N Engl J Med**, v. 326, p.90-4, 1992.

RAVIPATI, G. et al. Type 5 phosphodiesterase inhibitors in the treatment of erectile dysfunction and cardiovascular disease. **Cardiol Rev**, v. 15, p. 76–86, 2007.

ROSAS, S. E. et al. Prevalence and determinants of erectile dysfunction in hemodialysis patients. **Kidney Int**, n. 59, p. 2259–2266, 2001.

ROSEN, R. C. et al. The International Index of Erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. **Urology**, v. 49, p. 822–830, 1997.

ROSEN, R. C.; CAPPELLERI, J. C.; SMITH, M. D. et al Development and evaluation of an abridged, 5item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. **Int J Impot Res**, v. 11, p. 319, 1999.

ROSEN, R. et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). **Eur Urol**, v. 44, p. 637, 2003.

SACKETT, D, L. et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. **BMJ**, v. 312, p. 71-72, 1996.

SAIGAL, C. S.; WESSELLS, H.; PACE, J. et al. Predictors and prevalence of erectile dysfunction in a racially diverse population. **Arch Intern Med**, v. 166, p. 207, 2006.

SALONIA, A. et al. Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions. Part 1: choosing the right patient at the right time for the right surgery. **Eur Urol**, v. 62, p. 261, 2012a.

SALONIA, A. et al. Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions part 2: recovery and preservation of erectile function, sexual desire, and orgasmic function. **Eur Urol**, v. 62, p. 273, 2012b.

SARRIS, A. B. et al. Fisiopatologia, avaliação e tratamento da disfunção erétil: artigo de revisão/ Pathophysiology, evaluation and treatment of erectile dysfunction: review article. **Revista Medicina**. São Paulo, v. 95, n. 1, p. 18-29, 2016.

SCRANTON, R. E. et al. Erectile dysfunction diagnosis and treatment as a means to improve medication adherence and optimize comorbidity management. **J Sex Med**, v. 10, n. 2, p. 551-61, feb., 2013.

SEFTEL, A. D. et al. Coexisting lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: a systematic review of epidemiological data. **Int J Clin Pract**, v. 67, p. 32, 2013.

SEFTEL, A. Re: Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: a systematic review and network meta-analysis. **J Urol**, v. 190, n. 4, p. 1340, 2013.

SEIDMAN, S. N.; SHABSIGH, R.; ROOSE, S. P. Pharmacologic treatments of sexual dysfunction, in **Psychiatric Clinics of North America Annual of Drug Therapy**. Philadelphia, WB Saunders, p 21–33, 1999.

SEIDMAN, S. N.; ROOSE, S. P. The relationship between depression and erectile dysfunction. **Curr Psychiatry Rep**, v. 2, p. 201–205, 2000.

SELVIN, E.; BURNETT, A. L.; PLATZ, E. A. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in the US. **Am J Med**, v. 120, p. 151, 2007.

SHABSIGH, R. et al. Drivers and barriers to seeking treatment for erectile dysfunction: a comparison of six countries. **BJU Int**, v. 94, p. 1055-1065, 2004.

SHAH, V. P.; MIDHA, K. K.; FINDLAY, J. W. et al. Bioanalytical method validation-A revisit with a decade of progress. **Pharmaceutical research**, v. 17, n. 12, p. 1551–7, 2000.

SILVA et al., Repercussão cardiovascular, com e sem álcool, do Carbonato de Lodenafila, um novo inibidor da PDE5. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 94, n. 2, p. 160-167, 2010.

SIMON, G. E. et al. An international study of the relation between somatic symptoms and depression. **N Engl J Med**, v. 341, p. 1329–1335, 1999.

SIUZDAK, G. et al. Mass spectrometry and viral analysis. **Chem Biol**, v. 3, n. 1, p. 45-8, 1996.

SMITH, K. M.; ROMANELLI, F. Recreational use and misuse of phosphodiesterase 5 inhibitors. **Journal of the American Pharmacists Association**, v. 45, p. 63-75, 2005.

SMYTH, W. F. Recent studies on the electrospray ionisation mass spectrometric behaviour of selected nitrogen-containing drug molecules and its application to drug analysis using liquid chromatography-electrospray ionisation mass spectrometry. **J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci**, v. 824, n. 1-2, p. 1-20, 2005.

SMITH, W. B.; MCCASLIN, IR.; GOKCE, A.; MANDAVA, S. H.; TROST, L.; HELLSTROM, W. J. PDE5 inhibitors: considerations for preference and long-term adherence. **Int J Clin Pract Aug**. 67(8): 768- 780, 2013.

SNYDER, L. R.; KIRKLAND, J. J.; GLAJCH, J. L. **Practical HPLC Method Development**. ed. Danvers: John Wiley & Sons, 1997.

SOBIERAJ, D. M. et al. Methods used to conduct and report Bayesian mixed treatment comparisons published in the medical literature: a systematic review. **BMJ Open**, n. 3, 2013.

TEAM, R. C. R. **A language and environment for statistical computing**. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. 2018.

TERVONEN, T. et al. A stochastic multicriteria model for evidence-based decision making in drug benefit-risk analysis. **Stat Med**, v. 30, n. 12, n. 1419-28, 2011.

THE COCHRANE COLLABORATION. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0**. Oxford, England, Higgins JPT, Green S, editors. 2011.

THOMPSON, I. M. et al. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. **JAMA**, v. 294, p. 2996-3002, 2005.

TIWARI, G.; TIWARI, R. Bioanalytical method validation: An updated review. **Pharmaceutical Methods**, v. 1, n. 1, p. 25–38, 2010.

TODA, N.; AYAJIKI, K.; OKAMURA, T. Nitric oxide and penile erectile function. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 106, p. 233-266, 2005.

TONHI, E. et al. Fases estacionárias para cromatografia líquida de alta eficiência em fase reversa (CLAE-FR) baseadas em superfícies de óxidos inorgânicos funcionalizados. **Quim. Nova**, v. 25, n. 4, p. 616–623, 2002.

TOQUE, H.A. et al. Pharmacological characterization of a novel phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitor Iodenafil carbonate on human and rabbit corpus cavernosum. **European Journal of Pharmacology**, n. 591, p. 189-195, 2008a.

TOQUE, H. A. F. et al. Synthesis and Pharmacological Evaluations of Sildenafil Analogues for Treatment of Erectile Dysfunction. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 51, p. 2807-2815, 2008b.

TSERTSVADZE, A. et al. Oral phosphodiesterase-5 inhibitors and hormonal treatments for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. **Ann Intern Med**, v. 151, n. 9, p. 650-61, 2009.

TURCHETTI, G.; SPADONI, E.; GEISLER, E. E. Health technology assessment. Evaluation of biomedical innovative technologies. **IEEE Eng Med Biol Mag**, v. 29, n. 3, p.70-6, 2010.

TURK, S. et al. Erectile dysfunction and the effects of sildenafil treatment in patients on haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. **Nephrol Dial Transplant**, v. 16, p. 1818–1822, 2001.

TURNER, R. M. et al. Predicting the extent of heterogeneity in meta-analysis, using empirical data from the Cochrane Database of Systematic Reviews. **Int J Epidemiol**, v. 41, n. 3, p. 818-27, 2012.

TURNER, S. L.; ADAMS, K.; BULL, C. A. et al. Sexual dysfunction after radical radiation therapy for prostate cancer: A prospective evaluation. **Urology**, v. 54, p. 124–129, 1999.

UCKERT, S. et al. Update on phosphodiesterase (PDE) isoenzymes as pharmacologic targets in urology: present and future. **Eur Urol**, v. 50, p. 1153-1156, 2006.

UMAN, L. S. Systematic Reviews and Meta-Analyses. **Journal of Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 20, n. 1, p. 57-59, 2011.

USP 40

VAN BRAMER, S. E. **An introduction to mass spectrometry**. ed. Chester. Widener University, 1997.

- VAN VALKENHOEF, G. et al. ADDIS: a decision support system for evidence-based medicine. **Decis Support Syst**, v. 55, p. 459-75, 2013.
- VAN VALKENHOEF, G. et al. Multicriteria benefit-risk assessment using network meta-analysis. **J Clin Epidemiol**, v. 65, n. 4, p. 394-403, 2012.
- VENTIMIGLIA, E. et al. The safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. **Expert Opin Drug Saf**, v. 15, n. 2, p. 141-52, 2016.
- VERZE, P. et al. 17 years of clinical experience with phosphodiesterase type 5 inhibitors: what do we have yet to learn? **Eur Urol**, v. 68, n. 4, p. 681-2, 2015.
- VIEIRA, F. P.; REDIGUIERI, C. F. **A regulação de Medicamentos no Brasil**, 2013.
- VILLEDA-SANDOVAL, C. I. et al. Frecuencia del uso recreacional de inhibidores de fosfodiesterasa-5 y otros potenciadores para mejorar La función sexual. **Revista Mexicana de Urologia**. México D.F. México, 2012.
- WANG, R. et al. Selectivity of avanafil, a PDE5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction: implications for clinical safety and improved tolerability. **J Sex Med**, v. 9, p. 2122, 2012.
- WANNMACHER, L.; FUCHS, F. D. Conduta terapêutica embasada em evidências. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 46, n. 3, p. 237-241, 2000.
- WESPES, E. et al. Diretrizes para Disfunção Sexual Masculina: Disfunção Erétil e Ejaculação Prematura. **Eur Urol**. V. 49, n. 5, p. 806-15, 2006.
- WHO. **"Health technology assessment of medical devices. WHO Medical device technical series."** 2011.
- YAFI, F. A.; SHARLIP, I. D.; BECHER, E. F. Update on the Safety of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Erectile Dysfunction. **Sex Med Rev**, v. 6, n. 2, p. 242-52, 2018.
- YUAN, J. et al. Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: a systematic review and network meta-analysis. **Eur Urol**, v. 63, n. 5, p. 902-12, 2013.
- ZHAO, C. et al. Efficacy and safety of once-daily dosing of udenafil in the treatment of erectile dysfunction: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Eur Urol**, v. 60, n. 2, p. 380-7, 2011.

APÊNDICES

1. ESTRATÉGIAS DE BUSCA

PubMed	<p>#1 (clinical[TIAB] AND trial[TIAB]) OR "clinical trials as topic"[MH] OR "clinical trial"[PT] OR random*[TIAB] OR "random allocation"[MH] OR "therapeutic use"[SH]</p> <p>#2 "erectile dysfunction"[TIAB] OR "Erectile Dysfunction"[MH] OR "sexual dysfunction"[TIAB] OR "sexual disorder"[TIAB] OR (erecti*[TIAB] AND disorder*[TIAB]) OR impotence[TIAB]</p> <p>#3 Sildenafil[TIAB] OR Viagra[TIAB] OR NCX911[TIAB] OR Revatio[TIAB] OR UK 92480-10[TIAB] OR Tadalafil[TIAB] OR Cialis[TIAB] OR IC351[TIAB] OR Vardenafil[TIAB] OR Levitra[TIAB] OR Udenafil[TIAB] OR Zydene[TIAB] OR Zidena[TIAB] OR DA-8159[TIAB] OR Lodenafil[TIAB] OR Helleve[TIAB] OR Avanafil[TIAB] OR Stendra[TIAB] OR Spedra[TIAB] OR Mirodenafil[TIAB] OR "Phosphodiesterase 5 Inhibitors"[MH]</p> <p>#1 AND #2 AND #3</p>
Scopus	<p>("erectile dysfunction" OR "sexual dysfunction" OR impotence) AND "randomized controlled trial" AND (sildenafil OR viagra OR revatio OR tadalafil OR cialis OR vardenafil OR levitra OR udenafil OR zygaena OR zidena OR lodenafil OR helleve OR avanafil OR spedra OR stendra OR mirodenafil)</p>
Web of Science	<p>(sildenafil OR viagra OR revatio OR tadalafil OR cialis OR vardenafil OR levitra OR udenafil OR zygaena OR zidena OR lodenafil OR helleve OR avanafil OR spedra OR stendra OR mirodenaf) AND ("clinical trial" AND random*) AND ("erectile dysfunction" OR "sexual dysfunction" OR impotence)</p>

2. LISTA COMPLETA DE ESTUDOS INCLUIDOS

- 1) Albuquerque, D.C., et al., Efficacy, safety and tolerability of sildenafil in Brazilian hypertensive patients on multiple antihypertensive drugs. *Int Braz J Urol*, 2005. 31(4): p. 342-53; discussion 354-5.
- 2) Althof, S.E., et al., Sildenafil citrate improves self-esteem, confidence, and relationships in men with erectile dysfunction: Results from an international, multi-center, double-blind, placebo-controlled trial. *J Sex Med*, 2006. 3(3): p. 521-9.
- 3) Bai, W.J., et al., An open-label, multicenter, randomized, crossover study comparing sildenafil citrate and tadalafil for treating erectile dysfunction in Chinese men naive to phosphodiesterase 5 inhibitor therapy. *Asian J Androl*, 2015. 17(1): p. 61-7.
- 4) Becher, E., et al., Sildenafil citrate (Viagra) in the treatment of men with erectile dysfunction in southern Latin America: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, flexible-dose escalation study. *Int J Impot Res*, 2002. 14 Suppl 2: p. S33-41.
- 5) Benard, F., et al., Men with mild erectile dysfunction benefit from sildenafil treatment. *J Sex Med*, 2010. 7(11): p. 3725-35.
- 6) Bocchio, M., et al., Treatment of erectile dysfunction reduces psychological distress. *Int J Androl*, 2009. 32(1): p. 74-80.
- 7) Boulton, A.J., et al., Sildenafil citrate for the treatment of erectile dysfunction in men with Type II diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2001. 44(10): p. 1296-301.
- 8) Brock, G., et al., Safety and efficacy of vardenafil for the treatment of men with erectile dysfunction after radical retropubic prostatectomy. *J Urol*, 2003. 170(4 Pt 1): p. 1278-83.
- 9) Broderick, G.A., et al., Effects of tadalafil on lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia in men with or without erectile dysfunction. *Urology*, 2010. 75(6): p. 1452-8.
- 10) Buranakitjaroen, P., et al., Efficacy and safety of sildenafil in Asian males with erectile dysfunction and cardiovascular risk. *J Med Assoc Thai*, 2007. 90(6): p. 1100-8.
- 11) Buvat, J., et al., Adherence to initial PDE-5 inhibitor treatment: randomized open-label study comparing tadalafil once a day, tadalafil on demand, and sildenafil on demand in patients with erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2013. 10(6): p. 1592-602.
- 12) Cappelleri, J.C., et al., Relationship between patient self-assessment of erectile function and the erectile function domain of the international index of erectile function. *Urology*, 2000. 56(3): p. 477-481.
- 13) Carrier, S., et al., Efficacy and safety of oral tadalafil in the treatment of men in Canada with erectile dysfunction: a randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled clinical trial. *J Sex Med*, 2005. 2(5): p. 685-98.

- 14) Carson, C., et al., Efficacy, safety, and treatment satisfaction of tadalafil versus placebo in patients with erectile dysfunction evaluated at tertiary-care academic centers. *Urology*, 2005. 65(2): p. 353-9.
- 15) Carson, C.C., et al., Erectile response with vardenafil in sildenafil nonresponders: a multicentre, double-blind, 12-week, flexible-dose, placebo-controlled erectile dysfunction clinical trial. *BJU Int*, 2004. 94(9): p. 1301-9.
- 16) Casabe, A., et al., Efficacy and safety of the coadministration of tadalafil once daily with finasteride for 6 months in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2014. 191(3): p. 727-33.
- 17) Cavallini, G., et al., Acetyl-L-carnitine plus propionyl-L-carnitine improve efficacy of sildenafil in treatment of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *Urology*, 2005. 66(5): p. 1080-5.
- 18) Chen, K.K., et al., -ASSESS-3: a randomised, double-blind, flexible-dose clinical trial of the efficacy and safety of oral sildenafil in the treatment of men with erectile dysfunction in Taiwan. *Int J Impot Res*, 2001. 13(4): p. 221-9.
- 19) Chen, K.K., et al., Efficacy and safety of on-demand oral tadalafil in the treatment of men with erectile dysfunction in Taiwan: a randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled clinical study. *J Sex Med*, 2004. 1(2): p. 201-8.
- 20) Choi, H.K., et al., A double-blind, randomised- placebo, controlled, parallel group, multicentre, flexible-dose escalation study to assess the efficacy and safety of sildenafil administered as required to male outpatients with erectile dysfunction in Korea. *Int J Impot Res*, 2003. 15(2): p. 80-6.
- 21) Choi, H.K., et al., A randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled study of the efficacy and safety of Tadalafil administered on-demand to men with erectile dysfunction in Korea. *Korean Journal of Urology*, 2006. 47(8): p. 852-858.
- 22) Christiansen, E., et al., Long-term efficacy and safety of oral Viagra (sildenafil citrate) in men with erectile dysfunction and the effect of randomised treatment withdrawal. *Int J Impot Res*, 2000. 12(3): p. 177-82.
- 23) Chung, J.H., et al., Safety and efficacy of once daily administration of 50 mg mirodenafil in patients with erectile dysfunction: a multicenter, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol*, 2013. 189(3): p. 1006-13.
- 24) De Rose, A.F., F. Gallo, and G. Carmignani, Evaluation of sexual activity in patients treated with tadalafil: a randomized prospective placebo-controlled trial. *Int J Impot Res*, 2005. 17(1): p. 76-9.
- 25) De Tejada, I.S., et al., Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Care*, 2002. 25(12): p. 2159-2164.
- 26) DeBusk, R.F., et al., Efficacy and safety of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction and stable coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 2004. 93(2): p. 147-53.

- 27) Del Popolo, G., et al., Time/duration effectiveness of sildenafil versus tadalafil in the treatment of erectile dysfunction in male spinal cord-injured patients. *Spinal Cord*, 2004. 42(11): p. 643-8.
- 28) Derry, F.A., et al., Efficacy and safety of oral sildenafil (Viagra) in men with erectile dysfunction caused by spinal cord injury. *Neurology*, 1998. 51(6): p. 1629-33.
- 29) Deyoung, L., et al., Daily use of sildenafil improves endothelial function in men with type 2 diabetes. *J Androl*, 2012. 33(2): p. 176-80.
- 30) Dinsmore, W.W., et al., Sildenafil citrate (Viagra) in erectile dysfunction: near normalization in men with broad-spectrum erectile dysfunction compared with age-matched healthy control subjects. *Urology*, 1999. 53(4): p. 800-5.
- 31) Eardley, I., et al., Efficacy and safety of tadalafil in a Western European population of men with erectile dysfunction. *BJU Int*, 2004. 94(6): p. 871-7.
- 32) Eardley, I., et al., An open-label, multicentre, randomized, crossover study comparing sildenafil citrate and tadalafil for treating erectile dysfunction in men naive to phosphodiesterase 5 inhibitor therapy. *BJU Int*, 2005. 96(9): p. 1323-32.
- 33) Eardley, I., et al., Efficacy and safety of sildenafil citrate in the treatment of men with mild to moderate erectile dysfunction. *Br J Psychiatry*, 2001. 178: p. 325-30.
- 34) Edwards, D., et al., Vardenafil improves sexual function and treatment satisfaction in couples affected by erectile dysfunction (ED): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in PDE5 inhibitor-naive men with ED and their partners. *J Sex Med*, 2006. 3(6): p. 1028-36.
- 35) Egerdie, R.B., et al., Tadalafil 2.5 or 5 mg administered once daily for 12 weeks in men with both erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Sex Med*, 2012. 9(1): p. 271-81.
- 36) Ergin, S., et al., A placebo-controlled, multicenter, randomized, double-blind, flexible-dose, two-way crossover study to evaluate the efficacy and safety of sildenafil in men with traumatic spinal cord injury and erectile dysfunction. *J Spinal Cord Med*, 2008. 31(5): p. 522-31.
- 37) Escobar-Jimenez, F., Efficacy and safety of sildenafil in men with type 2 diabetes mellitus and erectile dysfunction. *Med Clin (Barc)*, 2002. 119(4): p. 121-4.
- 38) Evliyaoglu, Y., et al., Efficacy and tolerability of tadalafil for treatment of erectile dysfunction in men taking serotonin reuptake inhibitors. *Urology*, 2011. 77(5): p. 1137-41.
- 39) Fava, M., et al., Efficacy and safety of sildenafil in men with serotonergic antidepressant-associated erectile dysfunction: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 2006. 67(2): p. 240-6.

- 40) Fisher, W.A., et al., Improving the sexual quality of life of couples affected by erectile dysfunction: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of vardenafil. *J Sex Med*, 2005. 2(5): p. 699-708.
- 41) Fowler, C.J., et al., A double blind, randomised study of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005. 76(5): p. 700-5.
- 42) Fox, K.M., et al., Sildenafil citrate does not reduce exercise tolerance in men with erectile dysfunction and chronic stable angina. *Eur Heart J*, 2003. 24(24): p. 2206-12.
- 43) Fusco, F., et al., [Tadalafil versus sildenafil citrate in the treatment of ED: Italian patients' preferences and explanatory notes]. *Urologia*, 2008. 75(1): p. 24-31.
- 44) Gacci, M., et al., A randomized, placebo-controlled study to assess safety and efficacy of vardenafil 10 mg and tamsulosin 0.4 mg vs. tamsulosin 0.4 mg alone in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Sex Med*, 2012. 9(6): p. 1624-33.
- 45) Gentile, V., et al., Effect of propionyl-L-carnitine, L-arginine and nicotinic acid on the efficacy of vardenafil in the treatment of erectile dysfunction in diabetes. *Curr Med Res Opin*, 2009. 25(9): p. 2223-8.
- 46) Ghafari, A., et al., Sildenafil citrate can improve erectile dysfunction among chronic hemodialysis patients. *Indian J Nephrol*, 2010. 20(3): p. 142-5.
- 47) Gittelman, M., et al., The POTENT II randomised trial: efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction. *Int J Clin Pract*, 2010. 64(5): p. 594-603.
- 48) Giuliano, F., et al., Tadalafil once daily improves ejaculatory function, erectile function, and sexual satisfaction in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction: results from a randomized, placebo- and tamsulosin-controlled, 12-week double-blind study. *J Sex Med*, 2013. 10(3): p. 857-65.
- 49) Giuliano, F., et al., Vardenafil improves ejaculation success rates and self-confidence in men with erectile dysfunction due to spinal cord injury. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2008. 33(7): p. 709-15.
- 50) Giuliano, F., et al., Efficacy and safety of vardenafil in men with erectile dysfunction caused by spinal cord injury. *Neurology*, 2006. 66(2): p. 210-6.
- 51) Giuliano, F., et al., Efficacy and safety of tadalafil in men with erectile dysfunction following spinal cord injury. *Arch Neurol*, 2007. 64(11): p. 1584-92.
- 52) Glina, S., et al., Efficacy and safety of flexible-dose oral sildenafil citrate (Viagra) in the treatment of erectile dysfunction in Brazilian and Mexican men. *Int J Impot Res*, 2002. 14 Suppl 2: p. S27-32.
- 53) Glina, S., et al., Self-esteem, confidence, and relationships in Brazilian men with erectile dysfunction receiving sildenafil citrate: a randomized,

- parallel-group, double-blind, placebo-controlled study in Brazil. *J Sex Med*, 2009. 6(1): p. 268-75.
- 54) Glina, S., et al., Efficacy and tolerability of lodenafil carbonate for oral therapy in erectile dysfunction: a phase II clinical trial. *J Sex Med*, 2009. 6(2): p. 553-7.
 - 55) Goldstein, I., et al., Avanafil for the treatment of erectile dysfunction: a multicenter, randomized, double-blind study in men with diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc*, 2012. 87(9): p. 843-52.
 - 56) Goldstein, I., et al., Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. *N Engl J Med*, 1998. 338(20): p. 1397-404.
 - 57) Goldstein, I., et al., A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of avanafil in subjects with erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2012. 9(4): p. 1122-33.
 - 58) Goldstein, I., et al., Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a multicenter double-blind placebo-controlled fixed-dose study. *Diabetes Care*, 2003. 26(3): p. 777-83.
 - 59) Gomez, F., et al., Efficacy and safety of oral sildenafil citrate (Viagra) in the treatment of male erectile dysfunction in Colombia, Ecuador, and Venezuela: a double-blind, multicenter, placebo-controlled study. *Int J Impot Res*, 2002. 14 Suppl 2: p. S42-7.
 - 60) Gopalakrishnan, R., et al., Sildenafil in the treatment of antipsychotic-induced erectile dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose, two-way crossover trial. *Am J Psychiatry*, 2006. 163(3): p. 494-9.
 - 61) Govier, F., et al., A multicenter, randomized, double-blind, crossover study of patient preference for tadalafil 20 mg or sildenafil citrate 50 mg during initiation of treatment for erectile dysfunction. *Clin Ther*, 2003. 25(11): p. 2709-23.
 - 62) Guo, Y.L., et al., Efficacy and safety of on-demand tadalafil for the treatment of erectile dysfunction in South-East Asian men. *Int J Urol*, 2006. 13(6): p. 721-7.
 - 63) Harrington, C., et al., Randomised, placebo-controlled, crossover trial of sildenafil citrate in the treatment of erectile dysfunction following external beam radiation treatment of prostate cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2010. 54(3): p. 224-8.
 - 64) Hartmann, U., et al., Sildenafil citrate (VIAGRA): analysis of preferred doses in a European, six-month, double-blind, placebo-controlled, flexible dose-escalation study in patients with erectile dysfunction. Multicentre Study Group. *Int J Clin Pract Suppl*, 1999. 102: p. 27-9.
 - 65) Hatzichristou, D., et al., Vardenafil improves satisfaction rates, depressive symptomatology, and self-confidence in a broad population of men with erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2005. 2(1): p. 109-16.
 - 66) Hatzichristou, D., et al., Efficacy of tadalafil once daily in men with diabetes mellitus and erectile dysfunction. *Diabet Med*, 2008. 25(2): p. 138-46.

- 67) Hatzichristou, D., et al., The efficacy and safety of flexible-dose vardenafil (levitra) in a broad population of European men. *Eur Urol*, 2004. 45(5): p. 634-41; discussion 641.
- 68) Hatzimouratidis, K., et al., Psychosocial outcomes after initial treatment of erectile dysfunction with tadalafil once daily, tadalafil on demand or sildenafil citrate on demand: results from a randomized, open-label study. *Int J Impot Res*, 2014. 26(6): p. 223-9.
- 69) Heiman, J.R., et al., Sexual function and satisfaction in heterosexual couples when men are administered sildenafil citrate (Viagra) for erectile dysfunction: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BJOG*, 2007. 114(4): p. 437-47.
- 70) Hellstrom, W.J., et al., A phase II, single-blind, randomized, crossover evaluation of the safety and efficacy of avanafil using visual sexual stimulation in patients with mild to moderate erectile dysfunction. *BJU Int*, 2013. 111(1): p. 137-47.
- 71) Hellstrom, W.J., et al., Vardenafil for treatment of men with erectile dysfunction: efficacy and safety in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Androl*, 2002. 23(6): p. 763-71.
- 72) Hellstrom, W.J., et al., Sustained efficacy and tolerability of vardenafil, a highly potent selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in men with erectile dysfunction: results of a randomized, double-blind, 26-week placebo-controlled pivotal trial. *Urology*, 2003. 61(4 Suppl 1): p. 8-14.
- 73) Hellstrom, W.J., et al., Efficacy of Avanafil 15 Minutes after Dosing in Men with Erectile Dysfunction: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study. *J Urol*, 2015. 194(2): p. 485-92.
- 74) Hundertmark, J., et al., The South Australian couples sildenafil study: double-blind, parallel-group randomized controlled study to examine the psychological and relationship consequences of sildenafil use in couples. *J Sex Med*, 2007. 4(4 Pt 2): p. 1126-35.
- 75) Hussain, I.F., et al., Treatment of erectile dysfunction with sildenafil citrate (Viagra) in parkinsonism due to Parkinson's disease or multiple system atrophy with observations on orthostatic hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001. 71(3): p. 371-4.
- 76) Incrocci, L., W.C. Hop, and A.K. Slob, Efficacy of sildenafil in an open-label study as a continuation of a double-blind study in the treatment of erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer. *Urology*, 2003. 62(1): p. 116-20.
- 77) Incrocci, L., et al., Sildenafil citrate (Viagra) and erectile dysfunction following external beam radiotherapy for prostate cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. 51(5): p. 1190-5.
- 78) Incrocci, L., et al., A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study to assess the efficacy of tadalafil (Cialis) in the treatment of erectile dysfunction following three-dimensional conformal external-beam

- radiotherapy for prostatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. 66(2): p. 439-44.
- 79) Ishii, N., et al., Vardenafil 20-mg demonstrated superior efficacy to 10-mg in Japanese men with diabetes mellitus suffering from erectile dysfunction. *Int J Urol*, 2006. 13(8): p. 1066-72.
 - 80) Jannini, E.A., et al., The ENDOTRIAL study: a spontaneous, open-label, randomized, multicenter, crossover study on the efficacy of sildenafil, tadalafil, and vardenafil in the treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2009. 6(9): p. 2547-60.
 - 81) Jones, L.A., et al., Effect of sildenafil citrate on the male sexual experience assessed with the Sexual Experience Questionnaire: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial with open-label extension. *J Sex Med*, 2008. 5(8): p. 1955-64.
 - 82) Jung J, Choi S, Cho SH, Ghim JL, Hwang A, Kim U, et al. Tolerability and pharmacokinetics of avanafil, a phosphodiesterase type 5 inhibitor: a single- and multiple-dose, double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study in healthy Korean male volunteers. *Clinical therapeutics*. 2010;32(6):1178-87.
 - 83) Kadioglu, A., et al., Quality of erections in men treated with flexible-dose sildenafil for erectile dysfunction: multicenter trial with a double-blind, randomized, placebo-controlled phase and an open-label phase. *J Sex Med*, 2008. 5(3): p. 726-34.
 - 84) Katz, S.D., et al., Efficacy and safety of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction and chronic heart failure. *Am J Cardiol*, 2005. 95(1): p. 36-42.
 - 85) Kennedy, S.H., H. Dugre, and I. Defoy, A multicenter, double-blind, placebo-controlled study of sildenafil citrate in Canadian men with erectile dysfunction and untreated symptoms of depression, in the absence of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 2011. 26(3): p. 151-8.
 - 86) Kim BH, Lim HS, Chung JY, Kim JR, Lim KS, Sohn DR, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of udenafil, a novel PDE-5 inhibitor, in healthy young Korean subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(6):848-54.
 - 87) Kongkanand, A., et al., The efficacy and safety of oral sildenafil in Thai men with erectile dysfunction: a randomized, double-blind, placebo controlled, flexible-dose study. *J Med Assoc Thai*, 2003. 86(3): p. 195-205.
 - 88) Levinson, I.P., et al., Efficacy and safety of sildenafil citrate (Viagra) for the treatment of erectile dysfunction in men in Egypt and South Africa. *Int J Impot Res*, 2003. 15 Suppl 1: p. S25-9.
 - 89) Lindsey, I., et al., Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sildenafil (Viagra) for erectile dysfunction after rectal excision for cancer and inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum*, 2002. 45(6): p. 727-32.
 - 90) Loran, O.B., et al., Sildenafil citrate 100 mg starting dose in men with erectile dysfunction in an international, double-blind, placebo-controlled

- study: effect on the sexual experience and reducing feelings of anxiety about the next intercourse attempt. *J Sex Med*, 2009. 6(10): p. 2826-35.
- 91) Mahon, A., et al., The efficacy of sildenafil for the treatment of erectile dysfunction in male peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 2005. 45(2): p. 381-7.
 - 92) Martin-Morales, A., et al., Improvement in sexual quality of life of the female partner following vardenafil treatment of men with erectile dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sex Med*, 2011. 8(10): p. 2831-40.
 - 93) Martin-Morales, A., et al., Duration of erection: does it really matter? A randomized, double-blind clinical trial to assess the impact of vardenafil ODT on duration of erection and its correlation with patients' and partners' sexual quality of life and duration of intercourse: the VADEOPEN study. *J Sex Med*, 2014. 11(6): p. 1527-38.
 - 94) Martin-Morales, A., et al., Efficacy of vardenafil and influence on self-esteem and self-confidence in patients with severe erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2007. 4(2): p. 440-7.
 - 95) McCullough, A.R., et al., Randomized, double-blind, crossover trial of sildenafil in men with mild to moderate erectile dysfunction: efficacy at 8 and 12 hours postdose. *Urology*, 2008. 71(4): p. 686-92.
 - 96) McMahon, C.G., et al., A 6-month study of the efficacy and safety of tadalafil in the treatment of erectile dysfunction: a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study in Australian men. *Int J Clin Pract*, 2005. 59(2): p. 143-9.
 - 97) McVary, K.T., et al., Sildenafil citrate improves erectile function: a randomised double-blind trial with open-label extension. *Int J Clin Pract*, 2007. 61(11): p. 1843-9.
 - 98) McVary, K.T., et al., Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2007. 177(4): p. 1401-7.
 - 99) Meuleman, E., et al., A dose-escalation study to assess the efficacy and safety of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction. *BJU Int*, 2001. 87(1): p. 75-81.
 - 100) Miner, M., et al., Vardenafil in men with stable statin therapy and dyslipidemia. *J Sex Med*, 2008. 5(6): p. 1455-67.
 - 101) Moncada, I., et al., Emotional changes in men treated with sildenafil citrate for erectile dysfunction: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Sex Med*, 2009. 6(12): p. 3469-77.
 - 102) Montorsi, F., et al., A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study to assess the efficacy and safety of once-a-day tadalafil in men with erectile dysfunction who are naive to PDE5 inhibitors. *J Sex Med*, 2011. 8(9): p. 2617-24.
 - 103) Montorsi, F., et al., Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2008. 54(4): p. 924-31.

- 104) Montorsi, F., et al., Effects of tadalafil treatment on erectile function recovery following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: a randomised placebo-controlled study (REACTT). *Eur Urol*, 2014. 65(3): p. 587-96.
- 105) Montorsi, F., et al., Sildenafil taken at bedtime significantly increases nocturnal erections: results of a placebo-controlled study. *Urology*, 2000. 56(6): p. 906-11.
- 106) Montorsi, F., et al., Efficacy and safety of fixed-dose oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction of various etiologies. *Urology*, 1999. 53(5): p. 1011-8.
- 107) Montorsi, F., et al., Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol*, 2004. 172(3): p. 1036-41.
- 108) Montorsi, F., et al., Earliest time to onset of action leading to successful intercourse with vardenafil determined in an at-home setting: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Sex Med*, 2004. 1(2): p. 168-78.
- 109) Moon du, G., et al., A therapeutic confirmatory study to assess the safety and efficacy of Zyderna (udenafil) for the treatment of erectile dysfunction in male patients with diabetes mellitus. *J Sex Med*, 2011. 8(7): p. 2048-61.
- 110) Moon, K.H., et al., Efficacy of once-daily administration of udenafil for 24 weeks on erectile dysfunction: results from a randomized multicenter placebo-controlled clinical trial. *J Sex Med*, 2015. 12(5): p. 1194-201.
- 111) Morano, S., et al., Antioxidant treatment associated with sildenafil reduces monocyte activation and markers of endothelial damage in patients with diabetic erectile dysfunction: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur Urol*, 2007. 52(6): p. 1768-74.
- 112) Mulhall, J.P., et al., A phase 3, placebo controlled study of the safety and efficacy of avanafil for the treatment of erectile dysfunction after nerve sparing radical prostatectomy. *J Urol*, 2013. 189(6): p. 2229-36.
- 113) Nagao, K., et al., Safety and efficacy of vardenafil in patients with erectile dysfunction: result of a bridging study in Japan. *Int J Urol*, 2004. 11(7): p. 515-24.
- 114) Nehra, A., et al., Vardenafil improved patient satisfaction with erectile hardness, orgasmic function and sexual experience in men with erectile dysfunction following nerve sparing radical prostatectomy. *J Urol*, 2005. 173(6): p. 2067-71.
- 115) Ng, C.F., et al., Effect of vardenafil on blood pressure profile of patients with erectile dysfunction concomitantly treated with doxazosin gastrointestinal therapeutic system for benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2008. 180(3): p. 1042-6.

- 116) Nikolaou P, Papoutsis I, Athanaselis S, Alevisopoulos G, Khraiweh A, Pistos C, et al. Development and validation of a GC/MS method for the determination of tadalafil in whole blood. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2011;56(3):577-81.
- 117) Nunes, L.V., et al., Adjunctive treatment with lodenafil carbonate for erectile dysfunction in outpatients with schizophrenia and spectrum: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled trial. *J Sex Med*, 2013. 10(4): p. 1136-45.
- 118) Nurnberg, H.G., et al., Treatment of antidepressant-associated sexual dysfunction with sildenafil: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003. 289(1): p. 56-64.
- 119) O'Leary, M.P., et al., Self-esteem, confidence and relationship satisfaction of men with erectile dysfunction treated with sildenafil citrate: a multicenter, randomized, parallel group, double-blind, placebo controlled study in the United States. *J Urol*, 2006. 175(3 Pt 1): p. 1058-62.
- 120) Olsson, A.M. and C.A. Persson, Efficacy and safety of sildenafil citrate for the treatment of erectile dysfunction in men with cardiovascular disease. *Int J Clin Pract*, 2001. 55(3): p. 171-6.
- 121) Orr, G., et al., Effectiveness of sildenafil in treating erectile dysfunction in PTSD patients: a double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Clin Psychopharmacol*, 2006. 26(4): p. 426-30.
- 122) Ortac, M., et al., Efficacy and tolerability of udenafil in Turkish men with erectile dysfunction of psychogenic and organic aetiology: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Andrology*, 2013. 1(4): p. 549-55.
- 123) Padma-Nathan, H., et al., Minimal time to successful intercourse after sildenafil citrate: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology*, 2003. 62(3): p. 400-3.
- 124) Paick, J.S., et al., Efficacy and safety of mirodenafil, a new oral phosphodiesterase type 5 inhibitor, for treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2008. 5(11): p. 2672-80.
- 125) Paick, J.S., et al., Efficacy and safety of oral SK3530 for the treatment of erectile dysfunction in Korean men: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed dose, parallel group clinical trial. *Asian Journal of Andrology*, 2008. 10(5): p. 791-798.
- 126) Paick, J.S., et al., Efficacy and safety of mirodenafil in men taking antihypertensive medications. *J Sex Med*, 2010. 7(9): p. 3143-52.
- 127) Paick, J.S., et al., The efficacy and safety of udenafil [Zydena] for the treatment of erectile dysfunction in hypertensive men taking concomitant antihypertensive agents. *J Sex Med*, 2009. 6(11): p. 3166-76.
- 128) Paick, J.S., et al., The efficacy and safety of udenafil, a new selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2008. 5(4): p. 946-53.
- 129) Park, H.J., et al., Efficacy and safety of oral mirodenafil in the treatment of erectile dysfunction in diabetic men in Korea: a multicenter,

- randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Sex Med*, 2010. 7(8): p. 2842-50.
- 130) Park, H.J., et al., A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multi-Center Therapeutic Confirmatory Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Avanafil in Korean Patients with Erectile Dysfunction. *J Korean Med Sci*, 2017. 32(6): p. 1016-1023.
 - 131) Park, H.J., et al., Efficacy of udenafil for the treatment of erectile dysfunction up to 12 hours after dosing: a randomized placebo-controlled trial. *J Sex Med*, 2010. 7(6): p. 2209-16.
 - 132) Park, S.Y., et al., Efficacy and safety of udenafil for the treatment of erectile dysfunction after total mesorectal excision of rectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Surgery*, 2015. 157(1): p. 64-71.
 - 133) Pickering, T.G., et al., Sildenafil citrate for erectile dysfunction in men receiving multiple antihypertensive agents: a randomized controlled trial. *Am J Hypertens*, 2004. 17(12 Pt 1): p. 1135-42.
 - 134) Porst, H., et al., Effects of once-daily tadalafil on treatment satisfaction, psychosocial outcomes, spontaneous erections, and measures of endothelial function in men with erectile dysfunction but naive to phosphodiesterase type 5 inhibitors. *J Androl*, 2012. 33(6): p. 1305-22.
 - 135) Porst, H., et al., Evaluation of the efficacy and safety of once-a-day dosing of tadalafil 5mg and 10mg in the treatment of erectile dysfunction: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol*, 2006. 50(2): p. 351-9.
 - 136) Porst, H., et al., Efficacy and safety of tadalafil once daily in the treatment of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: results of an international randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol*, 2011. 60(5): p. 1105-13.
 - 137) Porst, H., et al., Efficacy of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction at 24 and 36 hours after dosing: a randomized controlled trial. *Urology*, 2003. 62(1): p. 121-5; discussion 125-6.
 - 138) Porst, H., et al., The efficacy and tolerability of vardenafil, a new, oral, selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction: the first at-home clinical trial. *Int J Impot Res*, 2001. 13(4): p. 192-9.
 - 139) Porst, H., et al., Extended duration of efficacy of vardenafil when taken 8 hours before intercourse: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Urol*, 2006. 50(5): p. 1086-94; discussion 1094-5.
 - 140) Price, D.E., et al., Sildenafil: study of a novel oral treatment for erectile dysfunction in diabetic men. *Diabet Med*, 1998. 15(10): p. 821-5.
 - 141) Rajfer, J., et al., Tadalafil dosed once a day in men with erectile dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in the US. *Int J Impot Res*, 2007. 19(1): p. 95-103.

- 142) Ralph, D., et al., Improvement in erectile function on vardenafil treatment correlates with treatment satisfaction in both patients and their partners. *BJU Int*, 2007. 100(1): p. 130-6.
- 143) Rendell, M.S., et al., Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a randomized controlled trial. Sildenafil Diabetes Study Group. *JAMA*, 1999. 281(5): p. 421-6.
- 144) Roehrborn, C.G., et al., Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *J Urol*, 2008. 180(4): p. 1228-34.
- 145) Rosen, R., et al., Efficacy and tolerability of vardenafil in men with mild depression and erectile dysfunction: the depression-related improvement with vardenafil for erectile response study. *Am J Psychiatry*, 2006. 163(1): p. 79-87.
- 146) Rosen, R.C., et al., Determining the earliest time within 30 minutes to erectogenic effect after tadalafil 10 and 20 mg: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, at-home study. *J Sex Med*, 2004. 1(2): p. 193-200.
- 147) Rosen, R.C., et al., Responsiveness and minimum important differences for the erection quality scale. *J Urol*, 2007. 178(5): p. 2076-81.
- 148) Rosenberg, M.T., et al., Improvement in duration of erection following phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy with vardenafil in men with erectile dysfunction: the ENDURANCE study. *Int J Clin Pract*, 2009. 63(1): p. 27-34.
- 149) Rubio-Aurioles, E., et al., Impact on erectile function and sexual quality of life of couples: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of tadalafil taken once daily. *J Sex Med*, 2009. 6(5): p. 1314-23.
- 150) Rubio-Aurioles, E., et al., A randomized open-label trial with a crossover comparison of sexual self-confidence and other treatment outcomes following tadalafil once a day vs. tadalafil or sildenafil on-demand in men with erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2012. 9(5): p. 1418-29.
- 151) Safarinejad, M.R., Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction in diabetic men: a randomized double-blind and placebo-controlled study. *J Diabetes Complications*, 2004. 18(4): p. 205-10.
- 152) 152. Safarinejad, M.R., Evaluation of the safety and efficacy of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol*, 2009. 181(1): p. 252-8.
- 153) Safarinejad, M.R., A.A. Kolahi, and G. Ghaedi, Safety and efficacy of sildenafil citrate in treating erectile dysfunction in patients with combat-related post-traumatic stress disorder: a double-blind, randomized and placebo-controlled study. *BJU Int*, 2009. 104(3): p. 376-83.
- 154) Safarinejad, M.R., et al., Safety and efficacy of sildenafil citrate in the treatment of Parkinson-emergent erectile dysfunction: a double-blind,

- placebo-controlled, randomized study. *Int J Impot Res*, 2010. 22(5): p. 325-35.
- 155) Santi, D., et al., Six months of daily treatment with vardenafil improves parameters of endothelial inflammation and of hypogonadism in male patients with type 2 diabetes and erectile dysfunction: a randomized, double-blind, prospective trial. *Eur J Endocrinol*, 2016. 174(4): p. 513-22.
 - 156) Saylan, M., et al., Efficacy of tadalafil in Egyptian and Turkish men with erectile dysfunction. *Int J Clin Pract*, 2006. 60(7): p. 812-9.
 - 157) Schneider, T., et al., Efficacy and safety of vardenafil for the treatment of erectile dysfunction in men with metabolic syndrome: results of a randomized, placebo-controlled trial. *J Sex Med*, 2011. 8(10): p. 2904-11.
 - 158) Seftel, A., et al., Onset of efficacy of tadalafil once daily in men with erectile dysfunction: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol*, 2011. 185(1): p. 243-8.
 - 159) Seftel, A.D., et al., The efficacy and safety of tadalafil in United States and Puerto Rican men with erectile dysfunction. *J Urol*, 2004. 172(2): p. 652-7.
 - 160) Seibel, I., et al., Efficacy of oral sildenafil in hemodialysis patients with erectile dysfunction. *J Am Soc Nephrol*, 2002. 13(11): p. 2770-5.
 - 161) Seidman, S.N., et al., Treatment of erectile dysfunction in men with depressive symptoms: results of a placebo-controlled trial with sildenafil citrate. *Am J Psychiatry*, 2001. 158(10): p. 1623-30.
 - 162) Shabsigh, R., et al., A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy of sildenafil citrate in men with unrecognized erectile dysfunction. *Urology*, 2010. 76(2): p. 373-9.
 - 163) Sharma, R.K., et al., Treatment of erectile dysfunction with sildenafil citrate in renal allograft recipients: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Am J Kidney Dis*, 2006. 48(1): p. 128-33.
 - 164) Shim, Y.S., et al., Effects of daily low-dose treatment with phosphodiesterase type 5 inhibitor on cognition, depression, somatization and erectile function in patients with erectile dysfunction: a double-blind, placebo-controlled study. *Int J Impot Res*, 2014. 26(2): p. 76-80.
 - 165) Skoumal, R., et al., Efficacy and treatment satisfaction with on-demand tadalafil (Cialis) in men with erectile dysfunction. *Eur Urol*, 2004. 46(3): p. 362-9; discussion 369.
 - 166) Sperling, H., et al., The POTENT I randomized trial: efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2010. 7(4 Pt 1): p. 1497-507.
 - 167) Stief, C.G., et al., A randomised, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 2008. 53(6): p. 1236-44.

- 168) Stuckey, B.G., et al., Sildenafil citrate for treatment of erectile dysfunction in men with type 1 diabetes: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Care*, 2003. 26(2): p. 279-84.
- 169) Tan, H.M., et al., Efficacy and tolerability of vardenafil in Asian men with erectile dysfunction. *Asian J Androl*, 2008. 10(3): p. 495-502.
- 170) Tan, H.M., et al., Asian sildenafil efficacy and safety study (ASSESS-1): a double-blind, placebo-controlled, flexible-dose study of oral sildenafil in Malaysian, Singaporean, and Filipino men with erectile dysfunction. The Assess-1 Study Group. *Urology*, 2000. 56(4): p. 635-40.
- 171) Tolra, J.R., et al., Prospective, randomized, open-label, fixed-dose, crossover study to establish preference of patients with erectile dysfunction after taking the three PDE-5 inhibitors. *J Sex Med*, 2006. 3(5): p. 901-9.
- 172) Turk, S., et al., Effects of sildenafil and vardenafil on erectile dysfunction and health-related quality of life in haemodialysis patients: a prospective randomized crossover study. *Nephrol Dial Transplant*, 2010. 25(11): p. 3729-33.
- 173) Valiquette, L., F. Montorsi, and S. Auerbach, Vardenafil demonstrates first-dose success and reliability of penetration and maintenance of erection in men with erectile dysfunction - RELY-II. *Can Urol Assoc J*, 2008. 2(3): p. 187-95.
- 174) van Ahlen, H., et al., Safety and efficacy of vardenafil, a selective phosphodiesterase 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction and arterial hypertension treated with multiple antihypertensives. *J Sex Med*, 2005. 2(6): p. 856-64.
- 175) Vardi, Y., et al., Effect of chronic sildenafil treatment on penile endothelial function: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Urol*, 2009. 182(6): p. 2850-5.
- 176) Watkins Bruner, D., et al., Randomized, double-blinded, placebo-controlled crossover trial of treating erectile dysfunction with sildenafil after radiotherapy and short-term androgen deprivation therapy: results of RTOG 0215. *J Sex Med*, 2011. 8(4): p. 1228-38.
- 177) Yip, W.C., et al., Efficacy and safety of on demand tadalafil in the treatment of East and Southeast Asian men with erectile dysfunction: a randomized double-blind, parallel, placebo-controlled clinical study. *Asian J Androl*, 2006. 8(6): p. 685-92.
- 178) Young, J., Sildenafil citrate (VIAGRA) in the treatment of erectile dysfunction: a 12-week, flexible-dose study to assess efficacy and safety. *Int J Clin Pract Suppl*, 1999. 102: p. 6-7.
- 179) Young, J.M., et al., Efficacy and safety of sildenafil citrate (Viagra) in black and Hispanic American men. *Urology*, 2002. 60(2 Suppl 2): p. 39-48.
- 180) Young, J.M., et al., Tadalafil improved erectile function at twenty-four and thirty-six hours after dosing in men with erectile dysfunction: US trial. *J Androl*, 2005. 26(3): p. 310-8.

- 181) Yu, H., H. Wu, and D. Rao, Analysis of the therapeutic effect of tadalafil on male ED after transurethral resection of prostate. *Int J Impot Res*, 2012. 24(4): p. 147-9.
- 182) Zhao, C., et al., Efficacy and safety of once-daily dosing of udenafil in the treatment of erectile dysfunction: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol*, 2011. 60(2): p. 380-7.
- 183) Zhao, C., et al., Efficacy and safety of avanafil for treating erectile dysfunction: results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BJU Int*, 2012. 110(11): p. 1801-6.
- 184) Ziegler, D., et al., Efficacy and safety of flexible-dose vardenafil in men with type 1 diabetes and erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2006. 3(5): p. 883-91.
- 185) Zonana Farca, E., et al., Self-esteem, confidence and relationship satisfaction in men with erectile dysfunction: a randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled study of sildenafil in Mexico. *Int J Impot Res*, 2008. 20(4): p. 402-8.

3. CARACTERÍSTICAS BASAIS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS (DADOS RESUMIDOS)

Study	Comorbidities	Interventions	Study duration	N total	Age	Study design	Countries	Financial support	Conflict of interest
Brock, 2003	after nerve sparing radical retropubic prostatectomy (NS-RRP)	Placebo	12 weeks	140	60	RCTDB	Canada and USA	yes	yes
		Vardenafil 10 mg		140	61				
		Vardenafil 20 mg		147	60				
Choi, 2003	-----	Placebo	8 weeks	67	51.1 (32-67)	RCTDB	Korea	yes	yes
		Sildenafil 50 mg		66	50.7 (28-78)				
Fox, 2003	chronic stable angina	Placebo	1 day	70	62.0 ± 9.4	RCTDB	UK and USA	not reported	yes
		Sildenafil 100 mg		74	63.6 ± 8.5				
Goldstein, 2003	diabetes (type 1 or type 2)	Placebo	12 weeks	143	56.8	RCTDB	Canada and USA	yes	yes
		Vardenafil 10 mg		152	58				
		Vardenafil 20 mg		144	56.9				
Govier, 2003	-----	Tadalafil 20 mg - Sildenafil 50 mg	8 weeks	109	50.1 ± 10.5	RCTDB cross over	Germany and USA	not reported	yes
		Sildenafil 50 mg - Tadalafil 20 mg		106	49.6 ± 10.5				
Hellstrom, 2003	-----	Placebo	26 weeks	197	57.78	RCTDB	USA	yes	yes
		Vardenafil 5 mg		205	57.78				
		Vardenafil 10 mg		206	57.78				
		Vardenafil 20 mg		197	57.78				
Incrocci, 2003	after radiotherapy for prostate cancer	Placebo	12 weeks	30	68 (56-79)	RCTDB cross over	Netherlands	yes	yes
		Sildenafil 50 mg		30	68 (56-79)				
Levinson, 2003	-----	Placebo	12 weeks	126	52 (28-76)	RCTDB	Egypt and South Africa	yes	yes
		Sildenafil 50 mg		128	52 (26-75)				
Numberg, 2003	major depressive disorder	Placebo	6 weeks	45	44.8 (7.4)	RCTDB	USA	yes	yes
		Sildenafil 50 mg - flexible		45	44.9 (8.5)				
Nathan, 2003	-----	Placebo	4 weeks	113	59 ± 11	RCTDB	USA	yes	yes
		Sildenafil 100 mg		115	61 ± 10				
Porst, 2003	-----	Placebo	8 weeks	173	57 (28-87)	RCTDB	Europe and USA	yes	yes
		Tadalafil 20 mg		175	57 (22-80)				
Stuckey, 2003	diabetes (type 1)	Placebo	12 weeks	93	47.8 (27-66)	RCTDB	Argentina, Australia, Brazil, Canada, Italy, Thailand and Turkey	yes	yes
		Sildenafil 50 mg (25-100 mg)		95	46.8 (25-69)				
Carson, 2004	-----	Placebo	12 weeks	225	59.0 (23-88)	RCTDB	North America, Europe and Asia-Pacific	yes	yes
		Vardenafil 10 mg		229	60.1 (29-83)				
Chen, 2004	-----	Placebo	12 weeks	66	60.2 ± 12.9	RCTDB	China	not reported	yes
		Tadalafil 10 mg		65	59.0 ± 11.8				
		Tadalafil 20 mg		65	60.4 ± 11.5				
DeBusk, 2004	stable coronary artery disease	Placebo	12 weeks	76	62 (39-82)	RCTDB	USA	not reported	not reported
		Sildenafil 50 mg		74	61 (41-80)				
Popolo, 2004	spinal cord injury	Sildenafil 50 mg - Tadalafil 10 mg	18 weeks	15	34.6 (21-60)	RCTDB cross over	Italy	no	not reported
		Tadalafil 10 mg - Sildenafil 50 mg		15	34.6 (21-60)				
Eardley, 2004	-----	Placebo	12 weeks	52	52.9 (29-73)	RCTDB	UK and Italy	yes	no
		Tadalafil 20 mg		168	53.6 (26-78)				
Hatzichristou, 2004	-----	Placebo	12 weeks	154	53	RCTDB	Europe	yes	yes
		Vardenafil 10 mg		155	54				
Montorsi, 2004a	after nerve sparing radical retropubic prostatectomy (NS-RRP)	Placebo	12 weeks	102	59.8 ± 5.2	RCTDB	Canada, Germany, Italy, Netherlands, Spain, UK and USA	yes	yes
		Tadalafil 20 mg		201	59.6 ± 5.0				
Montorsi, 2004b	-----	Placebo	4 weeks	243	56.0 (25-76)	RCTDB	North America and Europe	yes	yes
		Vardenafil 10 mg		236	55.6 (26-77)				
		Vardenafil 20 mg		245	54.9 (22-81)				
Nagao, 2004	-----	Placebo	12 weeks	71	51.9 (23-68)	RCTDB	Japan	yes	not reported
		Vardenafil 5 mg		67	52.5 (31-70)				
		Vardenafil 10 mg		75	51.5 (30-70)				
		Vardenafil 20 mg		66	49.8 (21-66)				
Pickering, 2004	arterial hypertension	Placebo	6 weeks	283	59 ± 9	RCTDB	Australia, Canada, Europe and USA	yes	not reported
		Sildenafil 50 mg (25-100 mg)		279	59 ± 8				
Rosen, 2004	-----	Placebo	4 weeks	74	58.8 ± 10.8	RCTDB	USA	yes	yes
		Tadalafil 10 mg		74	57.6 ± 10.9				
		Tadalafil 20 mg		75	59.1 ± 12.0				
Safarinejad, 2004	diabetes (type 1 or type 2)	Placebo	16 weeks	138	46 (35-68)	RCTDB	Iran	not reported	not reported
		Sildenafil 100 mg		144	46 (37-68)				

Seftel, 2004	-----	Placebo	12 weeks	48	59 ± 10	RCTDB	Puerto Rico and USA	yes	yes
		Tadalafil 20 mg		159	59 ± 10				
Skourmal, 2004	-----	Placebo	12 weeks	104	52 (21-82)	RCTDB	Czech Republic, Hungary, Israel, Lebanon, Poland, Romania and Slovakia	yes	yes
		Tadalafil 20 mg		305	52 (21-82)				
Albuquerque, 2005	arterial hypertension	Placebo	8 weeks	59	60.6 (30-81)	RCT	Brazil	yes	not reported
		Sildenafil 50 mg		61	59.4 (35-79)				
Carrier, 2005	-----	Placebo	12 weeks	50	58.5 ± 10.4	RCTDB	Canada	yes	yes
		Tadalafil 10 mg		103	58.3 ± 10.5				
		Tadalafil 20 mg		100	59.1 ± 9.1				
Carson, 2005	-----	Placebo	12 weeks	49	59.6 ± 9.6	RCTDB	USA	yes	yes
		Tadalafil 20 mg		146	59.7 ± 11.1				
Derry, 1998	spinal cord injury	Placebo	1 month	14	34 (22-47)	RCTDB	UK	yes	yes
		Sildenafil 50 mg		13	32 (21-49)	RCTDB crossover			
Goldstein, 1998	-----	Placebo	24 weeks	216	57 (20-79)	RCTDB	USA	yes	yes
		Sildenafil 25 mg			58 (24-87)				
		Sildenafil 50 mg		316	58 (24-87)				
		Sildenafil 100 mg			58 (24-87)				
		Placebo		166	59 (31-81)				
		Sildenafil dose escalation		163	60 (26-79)				
Price, 1998	diabetes (type 1 or type 2)	Placebo	10 days	21	51 (42-65)	RCTDB crossover	USA	yes	yes
		Sildenafil 25 mg			51 (42-65)				
		Sildenafil 50 mg			51 (42-65)				
Dinsmore, 1999	-----	Placebo	12 weeks	54	55 (29-89)	RCTDB	UK	yes	not reported
		Sildenafil 25 mg (25-100 mg)		57	56 (30-78)				
Montorsi, 1999	-----	Placebo	12 weeks	127	55 (20-77)	RCTDB	Europe	yes	not reported
		Sildenafil 25 mg		128	55 (19-74)				
		Sildenafil 50 mg		132	57 (30-76)				
		Sildenafil 100 mg		127	56 (25-79)				
Rendell, 1999	diabetes (type 1 or type 2)	Placebo	12 weeks	132	57 (27-79)	RCTDB	USA	yes	yes
		Sildenafil 50 mg (25-100 mg)		136	57 (33-76)				
Cappelleri, 2000	-----	Placebo	12 weeks	123	59.6 (31-81)	RCTDB	UK and USA	yes	yes
		Sildenafil (25-100 mg)		124	58.4 (38-77)				
Christiansen, 2000	-----	Placebo	8 weeks	106	54 (21-70)	RCTDB	Norway and UK	yes	not reported
		Sildenafil dose escalation		99	53 (19-70)				
Montorsi, 2000	-----	Placebo	3 days	30	58 (40-68)	RCTDB crossover	Italy	not reported	not reported
		Sildenafil 100 mg			58 (40-68)				
Tan, 2000	-----	Placebo	12 weeks	127	52.1 (31-78)	RCTDB	Malaysia, Philippines and Singapore	yes	not reported
		Sildenafil 50 mg		127	50.8 (26-70)				
Boulton, 2001	diabetes (type 2)	Placebo	12 weeks	109	59.1 (45-72)	RCTDB	UK	not reported	not reported
		Sildenafil 50 mg		110	58.2 (38-80)				
Chen, 2001	-----	Placebo	12 weeks	117	60.2 (26-78)	RCTDB	China	yes	not reported
		Sildenafil 50 mg (25-100 mg)		119	60.7 (28-80)				
Eardley, 2001	-----	Placebo -sildenafil 25 mg	1 month	20	53 (36-69)	RCTDB crossover	UK	yes	yes
		Sildenafil 25 mg - placebo		24	53 (33-69)				
Hussain, 2001	Parkinson and multiple system atrophy	Sildenafil 50mg	24 weeks	24	61 (48-68)	RCTDB crossover	UK	yes	yes
		Placebo			61 (48-68)				
Incrocci, 2001	prostate cancer	Sildenafil 50mg	12 weeks	60	68 (56-79)	RCTDB crossover	Netherlands	yes	not reported
		Placebo			68 (56-79)				
Meuleman, 2001	-----	Sildenafil 25 mg	3 weeks	159	55 (24-77)	RCTDB	Netherlands	not reported	not reported
		Placebo		156	54 (23-82)				
Porst, 2001	-----	Vardenafil 5 mg	12 weeks	146	53.3 ± 10.7	RCTDB	Germany	not reported	not reported
		Vardenafil 10 mg		140	52.2 ± 10.6				
		Vardenafil 20 mg		147	51.6 ± 11.6				
		Placebo		147	51.9 ± 11.4				
Seidman, 2011	depression	Sildenafil 50mg	12 weeks	74	56.7 ± 10.6	RCTDB	USA	yes	yes
		Placebo		78	55.2 ± 12.3				
Becher, 2002	-----	Sildenafil 50mg	12 weeks	72	57.2 ± 11.5	RCTDB	Latin America	yes	not reported
		Placebo		71	56.7 ± 10.9				
De Tejada, 2002	diabetes (type 1 or type 2)	Tadalafil 10 mg	12 weeks	73	55.9 ± 8.8	RCTDB	Spain	yes	yes
		Tadalafil 20 mg		72	55.5 ± 9.0				
		Placebo		71	55.8 ± 9.1				
Glina, 2002	-----	Sildenafil doses flexíveis (25, 50 e 100mg)	12 weeks	124	58 (28 - 85)	RCTDB	Brazil and Mexico	not reported	not reported
		Placebo		121	55 (27 - 84)				

Gomez, 2002	-----	Sildenafil 50mg	12 weeks	76	57.8 ± 10.5	RCTDB	Colombia, Ecuador and Venezuela	yes	not reported
		Placebo		82	55.3 ± 12.4				
Hellstrom, 2002	-----	Vardenafil 5 mg	26 weeks	205	57	RCTDB	Canada and USA	yes	not reported
		Vardenafil 10 mg		206	57				
		Vardenafil 20 mg		197	58				
		Placebo		197	57				
Lindsey, 2002	rectal resection for cancer and inflammatory bowel disease	Sildenafil 25 mg	4 weeks	14	58.7 (49.4-65.3)	RCTDB crossover	UK	yes	not reported
		Sildenafil 50mg			58.7 (49.4-65.3)				
		Sildenafil 100 mg			58.7 (49.4-65.3)				
		Placebo		18	58.7 (49.4-65.3)				
Seibel, 2002	hemodialysis	Sildenafil 50mg	1 month	20	49 ± 10	RCTDB	Brazil	no	no
		Placebo		21	46 ± 9				
Young, 2002	-----	Sildenafil 50mg - americanos negros	12 weeks	123	53 (25-73)	RCTDB	USA	yes	yes
		Placebo - americanos negros		122	54 (23-81)				
		Sildenafil 50mg - americanos hispánicos		98	55 (31-84)				
		Placebo - americanos hispánicos		97	53 (22-75)				
Cavallini, 2005	after bilateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy (NS-RRP)	Placebo	4 months	29	60 ± 4.8	RCTDB	Italy	yes	not reported
		Sildenafil 100 mg + Placebo		35	61 ± 4.4				
Rose, 2005	-----	tadalafil 20 mg	3 months	60	46 (25-66)	RCTOL	Italy	no	not reported
		Placebo		60	46 (29-63)				
Eardley, 2005	-----	Sildenafil (flexible dose)	3 months	183	54.0 ± 11.6	RCTDB crossover	Italy and UK	yes	yes
		Tadalafil (flexible dose)		184	54.2 ± 12.1				
Fisher, 2005	-----	Vardenafil (flexible dose)	3 months	114	58.2	RCTDB	Canada, UK, USA	yes	yes
		Placebo		113	58.8				
Fowler, 2005	multiple sclerosis	Sildenafil (flexible dose)	3 months	104	45 (26-73)	RCTDB	Europe and USA	yes	yes
		Placebo		113	47 (23-65)				
Hatzichristou, 2005	-----	Vardenafil (flexible dose)	3 months	157	54	RCTOL	Europe	yes	not reported
		Placebo		166	54				
Katz, 2005	chronic heart failure	Sildenafil (flexible dose)	3 months	63	60 (37-79)	RCTDB	North America	yes	yes
		Placebo		73	60 (38-83)				
Mahon, 2005	peritoneal dialysis patients	Sildenafil (flexible dose)	1 month	13	53 (26-74)	RCTDB crossover	UK	yes	yes
		Placebo		13	53 (26-74)				
McMahon, 2005	-----	Tadalafil 20 mg	6 months	93	58.2 ± 9.3	RCTDB	Australia	yes	yes
		Placebo		47	61.3 ± 7.3				
Nehra, 2005	after nerve sparing radical retropubic prostatectomy (NS-RRP)	Placebo	3 months	140	60	RCTDB	Canada and USA	yes	yes
		Vardenafil 10 mg		140	61				
		Vardenafil 20 mg		147	60				
van Ahlen, 2005	arterial hypertension	Vardenafil (flexible dose)	3 months	178	55.9 (22-76)	RCTDB	Germany	yes	yes
		Placebo		176	55.7 (22-78)				
Young, 2005	-----	Placebo (24 e 36h)	10 weeks	161	58.3 (36.6-79.7)	RCTDB	USA	yes	yes
		Tadalafil 10 mg (24 e 36h)		161	57.4 (33.1-82.0)				
		Tadalafil 20 mg (24 e 36h)		161	58.3 (26.2-75.4)				
Althof, 2006	-----	Sildenafil (flexible dose)	3 months	151	56 ± 11	RCTDB	Australia, Brazil, Japan and Mexico	yes	yes
		Placebo		149	54 ± 12				
Choi, 2006	-----	Tadalafil 20mg	3 months	80	51.0 (24.7-71.9)	RCTDB	Korea	yes	yes
		Placebo		41	51.7 (33.5-74.4)				
Edwards, 2006	-----	Vardenafil (flexible dose)	3 months	193	53.6	RCTDB	UK	yes	yes
		Placebo		66	54.2				
Giuliano, 2006	spinal cord injury	Vardenafil (flexible dose)	3 months	200	40 (20-75)	RCTDB	North America, Europe and Asia-Pacific	yes	yes
		Placebo		201	39 (18-80)				
Gopalakrishnan, 2006	Antipsychotic-Induced Erectile Dysfunction	Sildenafil (flexible dose)	2 weeks	32	35.1 ± 5.5	RCTDB crossover	India	yes	not reported
		Placebo			35.1 ± 5.5				
Guo, 2006	-----	Tadalafil 10mg	3 months	120	52 (29-82)	RCTDB	China, Philippines, Singapore	yes	yes
		Tadalafil 20mg		125	52 (24-73)				
		Placebo		122	51 (25-77)				
Incrocci, 2006	three-dimensional conformal external-beam radiotherapy (3DCRT)	Tadalafil 20mg	6 weeks	60	69 (53-84)	RCTDB crossover	Netherlands	yes	not reported
		Placebo			69 (53-84)				
Ishii, 2006	diabetes (type 1 or type 2)	Vardenafil 10 mg	3 months	337	52.9 ± 7.7	RCTDB	Japan	yes	yes
		Vardenafil 20 mg		335	52.2 ± 7.7				
		Placebo		106	53.8 ± 7.7				
O'Leary, 2006	-----	Sildenafil (flexible dose)	3 months	129	56 ± 12	RCTDB	USA	yes	yes
		Placebo		127	55 ± 13				
Orr, 2006	posttraumatic stress disorder	Sildenafil (flexible dose)	1 month	28	44.5 ± 9.69	RCTDB crossover	Israel	yes	not reported
		Placebo			44.5 ± 9.69				

Porst, 2006a	-----	Tadalafil 5 mg daily	3 months	109	56 (24–78)	RCTDB	Argentina, Brazil, France, Germany and UK	yes	yes
		Tadalafil 10 mg daily		105	57 (21–78)				
		Placebo		54	56 (21–73)				
Porst, 2006b	-----	Vardenafil (flexible dose) 8h before	10 weeks	191	54.8 ± 9.3	RCTDB	North America and Europe	yes	yes
		Placebo		184	56.6 ± 10.1				
Rosen, 2006	mild depression	Vardenafil (flexible dose)	3 months	132	53.8 ± 10.1	RCTDB	Canada, France, Italy, Spain, USA	yes	not reported
		Placebo		133	52.4 ± 11.5				
Sailan, 2006	-----	Tadalafil 20 mg	3 months	101	48.7 (26.6–67.7)	RCTDB	Egypt and Turkey	yes	yes
		Placebo		31	51.7 (27.8–66.1)				
Sharma, 2006	renal transplant	Sildenafil (flexible dose)	2 months	32	40 ± 8	RCTDB crossover	India	no	not reported
		Placebo			40 ± 8				
Tolra, 2006	-----	Sildenafil 100 mg	2 months	90	53.79 (27–67)	RCTDB crossover	Spain	not reported	no
		Tadalafil 20 mg			53.79 (27–67)				
		Vardenafil 20 mg			53.79 (27–67)				
Yip, 2006	-----	Tadalafil 20 mg	3 months	159	53 ± 9.4	RCTDB	China, Indonesia, Malaysia, Philippines	yes	yes
		Placebo		83	55.0 ± 9.5				
Ziegler, 2006	diabetes (type 1)	Vardenafil (flexible dose)	3 months	154	50.2 ± 9.8	RCTDB	Germany	yes	yes
		placebo		149	50.4 ± 9.6				
Giuliano, 2007	spinal cord injury	Tadalafil flexible	3 months	142	37	RCTDB	France, Germany, Italy and Spain	yes	yes
		Placebo		44	39				
Heiman, 2007	-----	Sildenafil (flexible dose)	3 months	85	59 ± 12 (30–86)	RCTDB	USA	yes	yes
		Placebo		91	57 ± 11 (30–78)				
Hundertmark, 2007	-----	Sildenafil (flexible dose)	6 months	49	63	RCTDB	Australia	yes	yes
		Placebo		47	57				
Martin-Morales, 2007	-----	Vardenafil (flexible dose)	3 months	61	52.5 ± 9.1	RCTDB	Spain	yes	yes
		Placebo		64	52.5 ± 8.2				
McVary, 2007a	BPH-associated LUTS	Sildenafil (flexible dose)	3 months	189	60 ± 9	RCTDB	USA	yes	yes
		Placebo		180	60 ± 9				
McVary, 2007b	lower urinary tract symptoms secondary to	Tadalafil (flexible dose) daily	3 months	138	62 (45.1–82.4)	RCTDB	USA	yes	yes
		Placebo		143	61 (45.0–82.3)				
Morano, 2007	diabetes (type 2)	propionyl-L-carnitine	3 months	8	53.8 ± 5.0	RCTDB	Italy	yes	no
		Sildenafil (50 mg 2xweek) + propionyl-L-carnitine		8	57.8 ± 7.0				
		Sildenafil (50 mg 2xweek)		8	54.0 ± 7.4				
		Placebo		8	57.6 ± 4.3				
Rajfer, 2007	-----	Tadalafil 2.5 mg daily	6 months	96	59.8 (26.3–82.3)	RCTDB	USA	yes	yes
		Tadalafil 5 mg daily		97	60.0 (25.5–81.9)				
		Placebo		94	58.8 (29.5–79.9)				
Ralph, 2007	-----	Vardenafil (flexible dose)	26 weeks	455	55.7 ± 11.1	RCTDB	UK	yes	yes
		Placebo		150	56.2 ± 11.7				
Rosen, 2007	-----	Vardenafil (flexible dose)	2 months	105	58.6 ± 9.9	RCTDB	USA	yes	yes
		Placebo		111	57.0 ± 9.5				
Ergin, 2008	spinal cord injury	Sildenafil (flexible dose)	6 weeks	50	38.9 ± 8.0	RCTDB crossover	Turkey	not reported	not reported
		Placebo			38.9 ± 8.0				
Giuliano, 2008	spinal cord injury	Vardenafil (flexible dose)	3 months	200	40 (20–75)	RCTDB	North America, Europe and Asia-Pacific	yes	not reported
		Placebo		201	39 (18–80)				
Hatzichristou, 2008	diabetes (type 1 or type 2)	Tadalafil 2.5 mg daily	3 months	100	57 (34–72)	RCTDB	North America, Europe and Australia	yes	yes
		Tadalafil 5 mg daily		98	56 (30–77)				
		Placebo		100	58 (33–74)				
Jones, 2008	-----	Sildenafil (flexible dose)	10 weeks	104	53 ± 12 (20–76)	RCTDB	USA	yes	yes
		Placebo		105	51 ± 12 (25–73)				
Radioglu, 2008	-----	Sildenafil (flexible dose)	6 weeks	154	45 ± 6 (21–55)	RCTDB	Brazil, Italy, Germany, Poland, and Turkey	yes	yes
		Placebo		153	45 ± 9 (18–55)				
McCullough, 2008 (fase 1)	-----	Sildenafil 100 mg 8h before	4 weeks	174	53 ± 11 (25–70)	RCTDB crossover	USA	yes	yes
		Placebo 8h before		177	53 ± 9 (26–70)				
McCullough, 2008 (fase 2)	-----	Sildenafil 100 mg 2h before	4 weeks	150	53 ± 9 (27–70)	RCTDB crossover	USA	yes	yes
		Placebo 12h before		134	52 ± 11 (25–70)				
Miner, 2008	Stable Statin Therapy and Dyslipidemia	Vardenafil (flexible dose)	3 months	192	54.6 ± 7.4	RCTDB	USA	yes	no
		Placebo		194	54.1 ± 7.7				
Montorsi, 2008	after bilateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy (NS-RRP)	Vardenafil (flexible dose) - on demand	9 months	204	56.8	RCTDB	Europe, North America and South Africa	yes	yes
		Vardenafil (flexible dose) - nightly		207	57.4				
		Placebo		206	57.1				
Ng, 2008	benign prostatic hyperplasia (treated with doxazosin)	Vardenafil 10 mg	1 day	37	65.5 (47–79)	RCTDB crossover	China	not reported	not reported
		Placebo			65.5 (47–79)				

Paick, 2008a	-----	Mirodenafil 50 mg	3 months	73	51.4 ± 8.15	RCTDB	Korea	yes	no
		Mirodenafil 100 mg		74	53.6 ± 8.05				
		Placebo		75	54.6 ± 8.01				
Paick, 2008b	-----	Mirodenafil 50 mg	2 months	30	54.2	RCTDB	Korea	yes	not reported
		Mirodenafil 100 mg		30	55.4				
		Mirodenafil 150 mg		29	53.6				
		Placebo		30	49.7				
Paick, 2008c	-----	Udenafil 100 mg	3 months	57	53.6 ± 7.5	RCTDB	Korea	yes	yes
		Udenafil 200 mg		56	54.6 ± 7.3				
		Placebo		54	55.7 ± 7.4				
Roehrborn, 2008	LUTS secondary to benign prostatic hyperplasia	Tadalafil 2.5 mg	3 months	208	62.03 (44.99–92.64)	RCTDB	North America and Europe	yes	yes
		Tadalafil 5 mg		212	61.95 (46.10–85.60)				
		Tadalafil 10 mg		216	62.22 (45.53–80.04)				
		Tadalafil 20 mg		209	62.55 (45.81–79.47)				
		Placebo		211	61.75 (45.59–80.62)				
Stief, 2008	LUTS secondary to benign prostatic hyperplasia	Vardenafil 10 mg twice daily	2 months	108	56.5 ± 5.4	RCTDB	Germany	yes	yes
		Placebo		113	55.4 ± 5.7				
Tan HM, 2008	-----	Placebo	3 months	72	55.4 ± 11.0	RCTDB	China, Indonesia, Malaysia, Philippines, Singapore and	yes	not reported
		Vardenafil 10 mg		276	54.4 ± 10.1				
Valiquette L, 2008	-----	Placebo	3 months	226	55.9 ± 11.8	RCTDB	Europe and Asia-Pacific	yes	yes
		Vardenafil 20 mg		223	55.2 ± 11.2				
Zonana Farca E, 2008	-----	Placebo	3 months	47	55 ± 12	RCTDB	Mexico	yes	yes
		50mg of sildenafil (adjustable to 25 or 100mg)		48	57 ± 12				
Bocchio M, 2007	vascular risk factors (diabetes mellitus, hypertension,	Placebo	1 month	18	49.61 ± 12.78	RCT	Italy	not reported	not reported
		Tadalafil 20 mg		18	52.05 ± 8.98				
Gentile V, 2009	diabetes (type 1 or type 2)	Placebo	3 months	10	50-60	RCTDB	Italy	yes	yes
		Vardenafil 20 mg		10	50-60				
Gina S, 2009	-----	fil 50 mg (adjustable to 25 mg or 100 mg based on patient res	3 months	69	55 ± 10	RCTDB	Brazil	yes	yes
		Placebo		66	52 ± 12				
Gina S, 2009	-----	Placebo	1 month	107	55.5 ± 10.9	RCTDB	Brazil	yes	yes
		Lodenafil 40 mg		107	56.1 ± 10.6				
		Lodenafil 80 mg		105	53.5 ± 9.8				
		Sildenafil 50 mg		28	57.1 (50.1–63.7)				
Jannini EA, 2009	-----	Sildenafil 100 mg	2 months	24	56.7 (50.2–65.1)	RCTDB crossover	Italy	yes	yes
		Tadalafil 20 mg		26	56.3 (49.7–64.2)				
		Vardenafil 20 mg		22	58.1 (51.2–65.2)				
		Sildenafil 50 mg (as needed)		94	51.8 ± 9.9 (28–65)				
Loran OB, 2009	-----	Sildenafil 100 mg (as needed)	2 months	99	51.1 ± 9.9 (22–65)	RCTDB	Brazil, Korea, Russia, Spain and Sweden	yes	yes
		Placebo		95	49.6 ± 9.7 (20–65)				
		Sildenafil 50 mg (adjustable to 25 or 100 mg)		559	53.7 ± 11.5				
Moncada I, 2009	-----	Placebo	3 months	282	53.9 ± 12.1	RCTDB	Spain, Russia, Finland, France, Italy, Poland, Sweden and UK	yes	yes
		Udenafil 100 mg		53	56.23 ± 8.24				
Paick JS, 2009	arterial hypertension	Udenafil 200 mg	3 months	57	55.89 ± 7.17	RCTDB	Korea	not reported	no
		Placebo		55	55.51 ± 8.25				
		Vardenafil 10 mg		191	49.0 ± 9.9				
Rosenberg MT, 2009	-----	Placebo	1 month	191	49.0 ± 9.9	RCTDB crossover	USA	yes	yes
		Tadalafil 5 mg		264	54.4 ± 10.04				
Rubio-Aurioles E, 2009	-----	Placebo	3 months	78	53.8 ± 10.72	RCTDB	Austria, France, Germany, Mexico and USA	yes	yes
		Sildenafil 50 to 100 mg		102	41.0 (28–50)				
Safarinejad MR, 2009a	multiple sclerosis	Placebo	6 months	101	40.0 (27–50)	RCTDB	Iran	not reported	not reported
		Sildenafil 100 mg on demand		133	48.4 (38–59)				
Safarinejad MR, 2009b	combat-related post-traumatic stress disorder	Placebo	last observation carried forward	133	48.1 (37–59)	RCTDB	Iran	not reported	no
		Sildenafil 50 mg		39	55.4 ± 1.8 (31–71)				
Vardi Y, 2009	-----	Placebo	1 month	21	55.4 ± 2 (30–70)	RCTDB	Israel	yes	not reported
		Sildenafil 50 mg (adjustable to 25 or 100 mg)		94	51.6 ± 12.5 (19–77)				
Benard F, 2010	-----	Placebo	2 months	82	48.0 ± 11.9 (22–84)	RCTDB	Canada	yes	yes
		Tadalafil 2.5 mg		135	62.6 ± 7.9				
Broderick GA, 2010	Benign Prostatic Hyperplasia	Tadalafil 5 mg	3 months	144	62.6 ± 7.9	RCTDB	Europe and North America	yes	not reported
		Tadalafil 10 mg		150	62.6 ± 7.9				
		Tadalafil 20 mg		145	62.6 ± 7.9				
		Placebo		142	62.6 ± 7.9				
		Sildenafil 50 mg (at 150 mg)		14	44.5 ± 11.17				
Ghafari A, 2010	End-stage renal disease (pacientes em hemodialise)	Placebo	1 week	13	48.77 ± 8.26	RCTDB	Iran	yes	not reported

Gittelman M, 2010	-----	Vardenafil 10mg on demand / Placebo	3 months	< 65 years		RCTDB	Australia, Canada, Mexico and USA	yes	yes
		86		52.5 ± 8.6					
		84		53.5 ± 7.8					
		≥ 65 years							
		85		70.3 ± 4.9					
		82	70.5 ± 5.3						
Glima S, 2010	Hypertension, Hyperlipidemia, Diabetes mellitus, Premature ejaculation	Lodenafil 40 mg	1 month	107	56.1 ± 10.6	RCTDB	Brazil	yes	yes
		Lodenafil 80 mg		105	53.5 ± 9.8				
		Placebo		107	55.5 ± 10.9				
Harrington C, 2010	Prostate carcinoma	Sildenafil 50 mg	last observation carried forward	33	66 (52–76)	RCTDB crossover	New Zealand	yes	no
		Placebo		33	68 (47–75)				
Paick JS, 2010	arterial hypertension	Mirodenafil 100 mg	3 months	54	58.02 ± 6.36	RCTDB	Korea	yes	yes
		Placebo		53	57.04 ± 6.84				
Park HJ, 2010	diabetes (type 1 or type 2)	Mirodenafil 100 mg	3 months	55	55.5 ± 7.8	RCTDB	Korea	yes	no
		Placebo		53	57.3 ± 7.1				
Park HJ, 2010	-----	Udenafil 100 mg	1 month	53	53.57 ± 9.39	RCTDB	Korea	yes	no
		Placebo		51	52.24 ± 9.56				
Safarinejad MR, 2010	Parkinson's disease	Sildenafil 100 mg	last observation carried forward	118	61.4 ± 3.2	RCTDB	Iran	yes	no
		Placebo		118	61.2 ± 3.4				
Shabsigh R, 2010	-----	Sildenafil 50 mg-100 mg	2 months	150	50.9 ± 10.0 (30.0-76.0)	RCTDB	USA	yes	yes
		Placebo		155	50.7 ± 9.5 (31.0-74.0)				
Sperling H, 2010	-----		3 months	<65 years		RCTDB	Belgium, France, Germany, Netherlands, Spain and South Africa	yes	yes
		Vardenafil 10 mg orodispersible tablet		87	52.8 ± 9.0				
		Placebo		81	52.7 ± 8.5				
		≥ 65 years							
		Vardenafil 10 mg orodispersible tablet		97	69.7 ± 4.2				
		Placebo		93	69.8 ± 4.9				
Turk S, 2010	hemodialysis	Sildenafil 50 mg/Vardenafil 10 mg	1 month	32	47.2 ± 10.8	RCTDB crossover	Turkey	not reported	no
		Vardenafil 10 mg/Sildenafil 50 mg			47.2 ± 10.8				
Evliyaglu Y, 2011	Depression	Tadalafil 20 mg	3 months	25	43.2 (23-74)	RCTDB	Turkey	not reported	not reported
		Placebo		25	42.4 (25-69)				
Kennedy SH, 2011	untreated symptoms of depression, in the absence of major depressive	Sildenafil 50 mg (adjustable to 25 or 100 mg)	6 weeks	104	50.8 (24–76)	RCTDB	Canada	yes	yes
		Placebo		98	51.4 (19–76)				
Martin-Morales A, 2011	-----	Vardenafil 10 mg (could be titrated to 20 or 5 mg)	3 months	171	52.3 ± 8.7	RCTDB	Belgium, France, Germany, Netherlands, Spain and South	yes	yes
		Placebo		176	52.8 ± 8.4				
Montorsi F, 2011	-----	Tadalafil 5 mg	3 months	146	52 ± 11	RCTDB	Germany, Greece, Italy, Poland and Spain	yes	yes
		Placebo		69	52 ± 10				
Moon du G, 2011	diabetes (type 1 or type 2)	Udenafil 100 mg	3 months	58	55.47 ± 8.54	RCTDB	Korea	not reported	no
		Udenafil 200 mg		59	54.44 ± 7.92				
		Placebo		57	54.89 ± 8.18				
Porst H, 2011	BPH-LUTS	Tadalafil 5 mg	3 months	161	65.1 ± 8.4	RCTDB	Argentina, Germany, Italy, Mexico and USA	yes	yes
		Placebo		164	64.6 ± 10.0				
Schneider T, 2011	metabolic syndrome	Vardenafil 10 mg (could be titrated to 20 or 5 mg)	2 months	75	56.3 ± 5.9	RCTDB	Germany	yes	yes
		Placebo		72	55.6 ± 6.7				
Seftel A, 2011	-----	Tadalafil 2.5 mg	2 weeks	121	59.6 ± 10.0	RCTDB	USA	yes	yes
		Tadalafil 5 mg		118	57.5 ± 11.1				
		Placebo		133	59.2 ± 10.6				
Watkins Bruner D, 2011	Prostate cancer	Sildenafil 50 mg (adjustable to 100 mg)	3 months	111	70 (52–86)	RCTDB crossover	USA	yes	no
		Placebo			70 (52–86)				
Zhao C, 2011	-----	Udenafil 25 mg	3 months	59	59.71 ± 7.01	RCTDB	Korea	yes	yes
		Udenafil 50 mg		60	57.62 ± 7.96				
		Udenafil 75 mg		60	56.20 ± 7.51				
		Placebo		60	55.13 ± 9.50				
Deyoung L, 2012	diabetes	Sildenafil 50 mg	10 weeks	12	59.4	RCTDB	Canada	not reported	not reported
		Placebo		12	59.8				
Egertid RB, 2012	Benign Prostatic Hyperplasia	Tadalafil 2.5 mg	3 months	198	62.2 (45.3–80.7)	RCTDB	Europe, Canada, Mexico, USA	yes	yes
		Tadalafil 5 mg		208	62.5 (45.7–82.0)				
		Placebo		200	62.9 (45.4–83.2)				
Gacci M, 2012	Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic	Vardenafil 10 mg + Tamsulosin 0.4 mg	3 months	30	66.3 ± 6.0	RCTDB	Italy	not reported	no
		Placebo + Tamsulosin 0.4 mg		30	69.6 ± 9.1				

Goldstein I, 2012a	diabetes (type 1 or type 2)	Avanafil 100 mg	3 months	129	58.2 ± 9.6	RCTDB	USA	yes	yes
		Avanafil 200 mg		131	57.5 ± 9.0				
		Placebo		130	58.2 ± 8.6				
Goldstein I, 2012b	-----	Avanafil 50 mg	3 months	154	55.5	RCTDB	USA	yes	yes
		Avanafil 100 mg		157	56.4				
		Avanafil 200 mg		156	56.1				
		Placebo		155	55.8				
Porst H, 2012	-----	Tadalafil 5 mg (could be down-titrated to 2.5 mg)	3 months	146	52.2 ± 10.9	RCTDB	Germany, Greece, Italy, Poland and Spain	yes	yes
Rubio-Aurioles E, 2011	-----	Placebo	30 weeks	69	51.9 ± 10.4	RCTDB crossover	Australia, Germany, Italy, Mexico, Spain, UK and USA	yes	yes
		Tadalafil 5 mg Once a Day		378	56.2 ± 11.0				
		Tadalafil 20 mg On demand			56.2 ± 11.0				
		Sildenafil 100 mg On demand			56.2 ± 11.0				
Yu H, 2012	transurethral resection of prostate	Tadalafil 10 mg (increased to 20 mg)	2 months	52	66.5 (53.2 - 78.7)	RCTDB	China	not reported	no
		Placebo		52	66.2 (53.7 - 77.9)				
Zhao C, 2012	-----	Avanafil 100 mg	3 months	68	55.80 ± 8.20	RCTDB	Korea	yes	no
		Avanafil 200 mg		66	56.60 ± 0.30				
		Placebo		66	54.90 ± 8.90				
		Placebo		66	54.90 ± 8.90				
Buvat J, 2013	-----	Tadalafil 5 mg once a day (adjustable to 2.5 mg)	2 months	257	52.9 ± 11.69	RCTOL	France, Germany, Greece, Poland, Portugal, Romania, Spain and UK	yes	yes
		Tadalafil 10 mg on demand (adjustable to 20 mg)		252	53.2 ± 11.57				
		Sildenafil 50 mg on demand (adjustable to 25 mg or 100 mg)		261	53.0 ± 11.76				
Chung JH, 2013	-----	Mirodenafil 50 mg	3 months	90	56.93 ± 9.31	RCTDB	Korea	yes	not reported
		Placebo		90	54.27 ± 8.66				
Giuliano F, 2013	Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia	Tadalafil 5 mg	3 months	106	63.3 (45.1 - 83.1)	RCTDB	Australia, Austria, Belgium, France, Germany, Greece, Italy, Mexico, Netherlands and Poland	yes	yes
		Placebo		105	62.7 (45.9 - 80.6)				
		Tamsulosin 0.4 mg		99	64.0 (45.5 - 83.5)				
		Placebo		99	64.0 (45.5 - 83.5)				
Hellstrom WJ, 2013	-----	Avanafil 50 mg	1 day	83	51.5 ± 9.8	RCTDB crossover	USA	yes	yes
		Avanafil 100 mg							
		Avanafil 200 mg							
		Sildenafil 50 mg							
		Placebo							
Mulhall JP, 2013	after nerve sparing radical retropubic prostatectomy (NS-RRP)	Avanafil 100 mg	3 months	99	58.9 ± 5.88	RCTDB	USA	yes	yes
		Avanafil 200 mg		99	57.7 ± 6.60				
		Placebo		100	58.6 ± 5.87				
Nunes LV, 2013	schizophrenia spectrum	Lodenafil 80 mg	8 weeks	25	38.7 ± 8.9	RCTDB crossover	Brazil	yes	no
		Placebo		23	35.7 ± 8.8				
Ortacı M, 2013'	-----	Udenafil 100 mg	2 months	59	43.8 ± 8.77	RCTDB	Turkey	yes	yes
		Placebo		59	42.9 ± 8.66				
Casabe A, 2014	Lower Urinary Tract Symptoms and Prostatic Enlargement Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia	Tadalafil 5 mg + Finasteride 5 mg	26 weeks	345 (203 sexually active with ED)	63.8 ± 7.5	RCTDB	Europe and North America	yes	yes
		Placebo + Finasteride 5 mg		350 (201 sexually active with ED)	63.6 ± 7.9				
Hatzimouratidis K, 2014	-----	Tadalafil 5 mg once-a-day	2 months	257	52.9 ± 11.69	RCTOL	France, Germany, Greece, Poland, Portugal, Romania, Spain and UK	yes	yes
		Tadalafil 10 mg on demand		252	53.2 ± 11.57				
		Sildenafil 50 mg on demand		261	53.0 ± 11.7				
Martin-Morales A, 2014	-----	Vardenafil orodispersible tablets 10 mg on-demand	3 months	84	58.7 ± 9.5	RCTDB	Spain	not reported	no
		Placebo		88	56.2 ± 8.9				
Montorsi F, 2014	Adenocarcinoma of the prostate; after bilateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy (NS-RRP)	Tadalafil 5 mg once daily	9 months	139	58.6 ± 5.07	RCTDB	Canada and Europe	yes	yes
		Tadalafil 20 mg on demand		143	57.5 ± 5.91				
		Placebo		141	57.6 ± 5.69				
		Placebo		141	57.6 ± 5.69				
Shim YS, 2014	-----	Udenafil 50 mg daily low-dose	2 months	24	60.17 ± 6.29	RCTDB	Korea	not reported	no
		Placebo		25	60.16 ± 6.20				
Bai WJ, 2015	-----	Tadalafil 20 mg	8 weeks	190	39.20 ± 10.52	RCTDB crossover	China	yes	no
		Sildenafil 100 mg		193	40.66 ± 11.44				
Hellstrom WJ, 2015	-----	Avanafil 100 mg	2 months	147	58.5 ± 10.2	RCTDB	USA	yes	yes
		Avanafil 200 mg		148	57.9 ± 10.6				
		Placebo		145	58.3 ± 9.9				
		Placebo		145	58.3 ± 9.9				
Moon KH, 2015	-----	Udenafil 50 mg	6 months	116	58.25 ± 9.34	RCTDB	Korea	yes	yes
		Udenafil 75 mg		117	57.48 ± 8.26				
		Placebo		116	58.5 ± 7.94				
		Placebo		116	58.5 ± 7.94				
Park SY, 2015	mesorectal excision of rectal cancer	Udenafil 50 mg	3 months	36	53.6 ± 7.5	RCTDB	Korea	not reported	not reported
		Placebo		37	55.9 ± 5.6				
Santi D, 2016	diabetes (type 2)	Vardenafil 20 mg	6 months	26	55.8 ± 5.0	RCTDB	Italy	no	no
		Placebo		28	55.0 ± 5.0				

Park HJ, 2017	-----	Avanafil 50 mg	2 months	40	55.7 ± 7.6	RCTDB	Korea	yes	no
		Avanafil 100 mg		40	57.2 ± 8.0				
		Avanafil 200 mg		39	56.1 ± 6.7				
		Placebo		39	56.7 ± 9.0				
Fusco, 2008	-----	Tadalafil (flexible dose)	3 months	83	58	RCTDB crossover	Italy	not reported	not reported
		Sildenafil (flexible dose)		84	58				
Buranakitjaroen, 2007	cardiovascular risk	Sildenafil (flexible dose)	6 weeks	104	55.4 ± 8.7	RCTDB	Malaysia, Singapore and Thailand	yes	not reported
		Placebo		51	55.7 ± 7.6				
Kongkanand, 2003	-----	Sildenafil 50 mg	12 weeks	63	54.4 (31-76)	RCTDB	Thailand	yes	not reported
		Placebo		62	56 (26-77)				
Escobar-Jiménez	diabetes (type 2)	Sildenafil 50 mg	12 weeks	44	57.8 (42-70)	RCTDB	Spain	yes	not reported
		Placebo		48	56.8 (44-73)				
Fava, 2006	depression	Sildenafil (flexible dose)	6 weeks	71	51 (28-72)	RCTDB	Canada, Germany, UK and USA	yes	yes
		Placebo		71	51 (27-74)				
Olsson, 2001	cardiovascular risk	Sildenafil 50 mg	12 weeks	136	42-77	RCTDB	Sweden	yes	yes
		Placebo		138	41-76				
Hartmann, 1999	-----	Sildenafil 25 mg	26 weeks	159	54.0	RCTDB	Europe	not reported	not reported
		Placebo		156	55.0				
Young, 1999	-----	Sildenafil 50 mg	12 weeks	163	-	RCTDB	USA	not reported	not reported
		Placebo		166	-				

4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA – ESCALA DE JADAD

Author/year	Randomized?	Adequate method of randomization?	Double-blinded?	Adequate method of blinding?	Description of dropouts and withdrawals?	Score
Albuquerque, 2005	Yes	Yes	No	No	Yes	3
Althof, 2006	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Bai WJ, 2015	Yes	No	No	N/A	Yes	2
Becher, 2002	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Benard F, 2010	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Bocchio M, 2007	Yes	No	No	No	Yes	2
Boulton, 2001	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Brock, 2003 + Nehra, 2005	Yes	Yes	Yes	No	Yes	4
Broderick GA, 2010	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Buranakitjaroen, 2007	Yes	Yes	Yes	No	No	3
Buvat, 2013 + Hatzimouratidis, 2014	Yes	Yes	No	N/A	Yes	3
Cappelleri, 2000	Yes	No	Yes	No	No	2
Carrier, 2005	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Carson, 2004	Yes	No	Yes	Yes	Yes	4
Carson, 2005	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Casabe A, 2014	Yes	Yes	Yes	No	Yes	4
Cavallini, 2005	Yes	No	Yes	Yes	Yes	4
Chen, 2001	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Chen, 2004	Yes	Yes	Yes	No	Yes	4
Choi, 2003	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Choi, 2006	Yes	Yes	Yes	No	Yes	4
Christiansen, 2000	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Chung JH, 2013	Yes	No	Yes	No	Yes	3
De Tejada, 2002	Yes	No	Yes	No	Yes	3
DeBusk, 2004	Yes	Yes	Yes	No	Yes	4
Popolo, 2004	Yes	Yes	Yes	No	Yes	4
Derry, 1998	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Deyoung L, 2012	Yes	No	Yes	Yes	Yes	4
Dinsmore, 1999	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Eardley, 2001	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Eardley, 2004	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Eardley, 2005	Yes	No	No	No	Yes	2
Edwards, 2006	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Egerdie RB, 2012	Yes	Yes	Yes	No	Yes	4
Ergin, 2008	Yes	No	Yes	No	No	2
Escobar-Jimenez, 2002	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Evliyaoglu Y, 2011	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Fava, 2006	Yes	Yes	Yes	No	Yes	4
Fisher, 2005	Yes	Yes	Yes	No	Yes	4
Fowler, 2005	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	5
Fox, 2003	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Fusco, 2008	Yes	No	No	No	No	1
Gacci M, 2012	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	5
Gentile V, 2009	Yes	Yes	Yes	No	No	3
Ghafari A, 2010	Yes	No	Yes	Yes	No	3
Gittelman M, 2010	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Giuliano F, 2013	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Giuliano, 2006 + Giuliano, 2008	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Giuliano, 2007	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Glina S, 2009	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Glina S, 2009	Yes	No	Yes	Yes	Yes	4
Glina, 2002	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Goldstein I, 2012	Yes	Yes	Yes	No	Yes	4
Goldstein I, 2012	Yes	Yes	Yes	No	Yes	4
Goldstein, 1998	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Goldstein, 2003	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Gomez, 2002	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Gopalakrishnan, 2006	Yes	Yes	Yes	No	Yes	4
Govier, 2003	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Guo, 2006	Yes	No	Yes	No	Yes	3

Author/year	Randomized?	Adequate method of randomization?	Double-blinded?	Adequate method of blinding?	Description of dropouts and withdrawals?	Score
Harrington C, 2010	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Hartmann, 1999	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Hatzichristou, 2004	Yes	Yes	Yes	No	Yes	4
Hatzichristou, 2005	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Hatzichristou, 2008	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Heiman, 2007	Yes	Yes	Yes	No	Yes	4
Hellstrom WJ, 2013	Yes	No	Yes	Yes	Yes	4
Hellstrom WJ, 2015	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Hellstrom, 2002	Yes	Yes	Yes	No	Yes	3
Hellstrom, 2003	Yes	Yes	Yes	No	Yes	4
Hundertmark, 2007	Yes	Yes	Yes	No	Yes	4
Hussain, 2001	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Incrocci, 2001	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Incrocci, 2003	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Incrocci, 2006	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Ishii, 2006	Yes	No	Yes	Yes	Yes	4
Jannini EA, 2009	Yes	Yes	No	N/A	No	2
Jones, 2008	Yes	No	Yes	No	No	2
Kadioglu, 2008	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Katz, 2005	Yes	Yes	Yes	No	Yes	4
Kennedy SH, 2011	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Kongkanand, 2003	Yes	No	Yes	No	No	2
Levinson, 2003	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Lindsey, 2002	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	5
Loran OB, 2009	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Mahon, 2005	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Martin-Morales A, 2011	Yes	Yes	Yes	No	Yes	4
Martin-Morales A, 2014	Yes	Yes	Yes	No	Yes	4
Martin-Morales, 2007	Yes	No	Yes	No	No	2
McCullough, 2008	Yes	No	Yes	No	No	2
McMahon, 2005	Yes	Yes	Yes	No	Yes	4
McVary, 2007	Yes	No	Yes	No	Yes	3
McVary, 2007	Yes	Yes	Yes	No	No	3
Meuleman, 2001	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Miner, 2008	Yes	Yes	Yes	No	No	3
Moncada I, 2009	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Montorsi F, 2011	Yes	Yes	Yes	No	Yes	4
Montorsi F, 2014	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	5
Montorsi, 1999	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Montorsi, 2000	Yes	No	Yes	No	No	2
Montorsi, 2004	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	5
Montorsi, 2004	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Montorsi, 2008	Yes	Yes	Yes	No	Yes	4
Moon du G, 2011	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Moon KH, 2015	Yes	Yes	Yes	No	Yes	4
Morano, 2007	Yes	Yes	Yes	No	Yes	4
Mulhall JP, 2013	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Nagao, 2004	Yes	No	Yes	Yes	Yes	4
Ng, 2008	Yes	Yes	Yes	No	No	3
Nunes LV, 2013	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	5
Numberg, 2003	Yes	Yes	Yes	No	Yes	4
O'Leary, 2006	Yes	Yes	Yes	No	Yes	4
Olsson, 2001	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Orr, 2006	Yes	Yes	Yes	No	Yes	4
Ortac M, 2013	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	5
Padma-Nathan, 2003	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Paick JS, 2009	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Paick JS, 2010	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Paick, 2008	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Paick, 2008	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Paick, 2008	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Park HJ, 2010	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Park HJ, 2010	Yes	No	Yes	No	Yes	3

Author/year	Randomized?	Adequate method of randomization?	Double-blinded?	Adequate method of blinding?	Description of dropouts and withdrawals?	Score
Park HJ, 2017	Yes	Yes	Yes	No	Yes	4
Park SY, 2015	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	5
Pickering, 2004	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Porst H, 2011	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Porst H, 2012	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	5
Porst, 2001	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Porst, 2003	Yes	Yes	Yes	No	Yes	4
Porst, 2006	Yes	Yes	Yes	No	Yes	4
Porst, 2006	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Price, 1998	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Rajfer, 2007	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Ralph, 2007	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Rendel, 1999	Yes	Yes	Yes	No	Yes	4
Roehrborn, 2008	Yes	No	Yes	No	No	2
Rose, 2005	Yes	Yes	No	No	Yes	3
Rosen, 2004	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Rosen, 2006	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Rosen, 2007	Yes	Yes	Yes	No	No	3
Rosenberg MT, 2009	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Rubio-Aurioles E, 2009	Yes	No	Yes	No	Yes	2
Rubio-Aurioles E, 2012	Yes	Yes	No	N/A	Yes	3
Safarinejad MR, 2009	Yes	No	Yes	Yes	Yes	4
Safarinejad MR, 2009	Yes	Yes	Yes	No	Yes	4
Safarinejad MR, 2010	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	5
Safarinejad, 2004	Yes	Yes	Yes	No	Yes	4
Sailan, 2006	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Santi D, 2016	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	5
Schneider T, 2011	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Seftel A, 2011	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Seftel, 2004	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Seibel, 2002	Yes	No	Yes	No	No	2
Seidman, 2011	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Shabsigh R, 2010	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Sharma, 2006	Yes	Yes	Yes	No	Yes	4
Shim YS, 2014	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Skoumal, 2004	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Sperling H, 2010	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Stief, 2008	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Stuckey, 2003	Yes	Yes	Yes	No	Yes	4
Tan HM, 2008	Yes	Yes	Yes	No	Yes	4
Tan, 2000	Yes	No	Yes	No	No	2
Tolra, 2006	Yes	No	No	No	No	1
Turk S, 2010	Yes	Yes	No	N/A	Yes	3
van Ahlen, 2005	Yes	No	Yes	Yes	No	3
Vardi Y, 2009	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Valiquette L, 2008	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Watkins Bruner D, 2011	Yes	Yes	Yes	No	Yes	4
Yip, 2006	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Young, 1999	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Young, 2002	Yes	Yes	Yes	No	Yes	4
Young, 2005	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Yu H, 2012	Yes	No	No	N/A	Yes	2
Zhao C, 2011	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Zhao C, 2012	Yes	No	Yes	No	Yes	3
Ziegler, 2006	Yes	No	Yes	Yes	No	3
Zonana Farca E, 2008	Yes	No	Yes	No	Yes	3

Note: N/A: not applicable. NR: not reported

5. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA – RISCOS DE VIÉS

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Albuquerque, 2005							
Altier, 2006							
Bai YU, 2015							
Becher, 2002							
Bernard F, 2010							
Bocchi M, 2007							
Boutier, 2001							
Bruck, 2023 + Netiva, 2005							
Brodnick GA, 2010							
Buranaichaiwan, 2007							
Buwal, 2013 + Hadjicouratidis K, 2014							
Cappellari, 2000							
Carret, 2005							
Carpel, 2004							
Carsen, 2005							
Cassab A, 2014							
Cavallari, 2005							
Chen, 2001							
Chen, 2004							
Choi, 2003							
Choi, 2006							
Christiansen, 2000							
Chung JH, 2013							
DeBusch, 2004							
Del Pupolo, 2004							
Diery, 1999							
De Tejada, 2002							
DeYoung L, 2012							
Diamond, 1999							
Endley, 2001							
Endley, 2004							
Endley, 2005							
Edwards, 2006							
Eggenke RB, 2012							
Ergin, 2009							
Escobar-Jimenez, 2002							
Ekyioglu Y, 2011							
Fama, 2006							
Fisher, 2005							
Fowler, 2005							
Fox, 2003							
Furze, 2008							
Gacci M, 2012							
Gentile V, 2009							
Ghafari A, 2010							
Gottman M, 2010							
Giuliano, 2006							
Giuliano, 2007							
Giuliano, 2009							
Giuliano F, 2013							
Gina, 2002							
Gina S, 2009a							
Gina S, 2009b							
Goldstein, 1999							
Goldstein, 2003							
Goldstein L, 2012a							
Goldstein L, 2012b							
Gomez, 2002							
Gopalakrishnan, 2005							
Gorlat, 2003							
Guo, 2006							
Harrington C, 2010							
Hartmann, 1999							
Hadzichristou, 2004							
Hadzichristou, 2005							
Hadzichristou, 2008							
Haeman, 2007							
Heilsbrun, 2002							
Heilsbrun, 2003							
Heilsbrun YU, 2013							
Heilsbrun YU, 2015							
Hunderbrun, 2007							
Hussain, 2001							
Incecco, 2001							
Incecco, 2003							
Incecco, 2006							
Ishii, 2008							
Jarvis EA, 2009							
Jones, 2008							
Kadoglu, 2008							
Katz, 2005							
Kennedy BH, 2011							
Kongkanand, 2003							
Lavieson, 2003							
Lindsey, 2002							
Loran CB, 2009							
Mahon, 2005							
Martin-Morales, 2007							
Martin-Morales A, 2011							
Martin-Morales A, 2014							
McCullough, 2008							
McMahon, 2006							
McVary, 2007a							
McVary, 2007b							
Medleman, 2001							
Miner, 2008							
Moncada L, 2008							
Montorsi, 1999							
Montorsi, 2000							
Montorsi, 2004a							
Montorsi, 2004b							
Montorsi, 2008							
Montorsi F, 2011							
Montorsi F, 2014							
Moore du G, 2011							
Moon KH, 2014							
Morano, 2007							
Mutthai JP, 2013							
Nagata, 2004							
Ng, 2008							
Nunes LV, 2013							
Numborg, 2003							
O'Brien, 2001							
Orr, 2008							
Ottaki M, 2013							
O'Leary, 2006							
Padma Nathan, 2003							
Paisk, 2008a							
Paisk, 2008b							
Paisk, 2009a							
Paisk JJ, 2009							
Paisk JJ, 2010							
Park HJ, 2010a							
Park HJ, 2010b							
Park HJ, 2011							
Park GY, 2014							
Pickering, 2004							
Pond, 2001							
Pond, 2003							
Pond, 2004a							
Pond, 2004b							
Pond H, 2011							
Pond H, 2012							
Prick, 1999							
Rajfer, 2007							
Rajfer, 2007							
Rendell, 1999							
Roeblum, 2008							
Rosa, 2009							
Rosen, 2004							
Rosen, 2006							
Rosen, 2007							
Rosenberg MT, 2009							
Ros Rosenberg MT, 2009							
Rubio-Austres E, 2009							
Rubio-Austres E, 2012							
Safarinejad, 2004							
Safarinejad MR, 2009a							
Safarinejad MR, 2009b							
Safarinejad MR, 2010							
Saltan, 2008							
Shelf D, 2016							
Schneider T, 2011							
Selzer, 2004							
Selzer A, 2011							
Selzer, 2002							
Selzman, 2001							
Shatrov R, 2010							
Sharma, 2008							
Shen YB, 2014							
Shorrock, 2004							
Spelling H, 2010							
Steat, 2008							
Stuckey, 2003							
Tan, 2000							
Tan HK, 2000							
Tokra, 2006							
Tunk S, 2010							
Valiquette L, 2008							
van Asten, 2005							
Vardi Y, 2009							
Watkins Bruner D, 2011							
Yip, 2006							
Young, 1999							
Young, 2002							
Young, 2005							
Yu H, 2012							
Zhao C, 2011							
Zhao C, 2012							
Ziegler, 2009							
Zonana Faria E, 2009							

6. LISTA DE ESTUDOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE EM REDE DE EFICÁCIA

Study ID	Group allocation	Blinding	Study size	Investigational drugs
Bai WJ, 2015	Randomized	Open	748	Tadalafil 20 mg, Sildenafil 100 mg
Benard F, 2010	Randomized	Double blind	162	Sildenafil 50 mg, Placebo
Boulton, 2001	Randomized	Double blind	219	Sildenafil 50 mg, Placebo
Brock, 2003 + Nehra, 2005	Randomized	Double blind	440	Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg, Placebo
Buvat 2013 + Hatzimouratidis 2014	Randomized	Open	770	Tadalafil 5 mg, Sildenafil 50 mg, Tadalafil 10 mg
Carrier, 2005	Randomized	Double blind	253	Tadalafil 20 mg, Placebo, Tadalafil 10 mg
Carson, 2005	Randomized	Double blind	195	Tadalafil 20 mg, Placebo
Casabe A, 2014	Randomized	Open	404	Tadalafil 5 mg, Placebo
Cavallini, 2005	Randomized	Double blind	73	Sildenafil 100 mg, Placebo
Chen, 2001	Randomized	Double blind	236	Sildenafil 50 mg, Placebo
Chen, 2004	Randomized	Double blind	196	Tadalafil 20 mg, Placebo, Tadalafil 10 mg
Choi, 2003	Randomized	Double blind	133	Sildenafil 50 mg, Placebo
Choi, 2006	Randomized	Double blind	121	Tadalafil 20 mg, Placebo
Chung JH, 2013	Randomized	Double blind	134	Mirodenafil 50 mg, Placebo
De Tejada, 2002	Randomized	Double blind	216	Tadalafil 20 mg, Tadalafil 10 mg, Placebo
Eardley, 2004	Randomized	Double blind	220	Tadalafil 20 mg, Placebo
Egerdie RB, 2012	Randomized	Double blind	606	Tadalafil 5 mg, Tadalafil 2.5 mg, Placebo
Escobar-Jiménez	Randomized	Double blind	80	Sildenafil 50 mg, Placebo
Evliyaoglu Y, 2011	Randomized	Double blind	50	Tadalafil 20 mg, Placebo
Fisher, 2005	Randomized	Double blind	229	Vardenafil 10 mg, Placebo
Gacci M, 2012	Randomized	Double blind	60	Vardenafil 10 mg, Placebo
Gentile V, 2009	Randomized	Double blind	20	Vardenafil 20 mg, Placebo
Ghafari A, 2010	Randomized	Double blind	27	Sildenafil 50 mg, Placebo
Gittelman M, 2010	Randomized	Double blind	327	Vardenafil 10 mg, Placebo
Giuliano F, 2013	Randomized	Double blind	211	Tadalafil 5 mg, Placebo
Giuliano, 2007	Randomized	Double blind	186	Tadalafil 10 mg, Placebo
Glina S, 2009 (a)	Randomized	Double blind	129	Sildenafil 50 mg, Placebo
Glina S, 2009 (b)	Randomized	Double blind	319	Lodenafil 40 mg, Lodenafil 80 mg, Placebo
Goldstein I, 2012 (a)	Randomized	Double blind	375	Avanafil 200 mg, Avanafil 100 mg, Placebo
Goldstein I, 2012 (b)	Randomized	Double blind	622	Avanafil 50 mg, Avanafil 200 mg, Avanafil 100 mg, Placebo
Goldstein, 2003	Randomized	Double blind	452	Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg, Placebo
Gomez, 2002	Randomized	Double blind	158	Sildenafil 50 mg, Placebo
Guo, 2006	Randomized	Double blind	367	Tadalafil 20 mg, Tadalafil 10 mg, Placebo
Hatzichristou, 2008	Randomized	Double blind	298	Tadalafil 5 mg, Tadalafil 2.5 mg, Placebo
Hellstrom WJ, 2015	Randomized	Double blind	414	Avanafil 200 mg, Avanafil 100 mg, Placebo
Hellstrom, 2002	Randomized	Double blind	805	Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg, Vardenafil 5 mg, Placebo
Incrocci, 2006	Randomized	Double blind	120	Tadalafil 20 mg, Placebo
Ishii, 2006	Randomized	Double blind	790	Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg, Placebo
Jannini EA, 2009	Randomized	Open	77	Vardenafil 20 mg, Sildenafil 100 mg, Tadalafil 20 mg, Sildenafil 50 mg
Kennedy SH, 2011	Randomized	Double blind	185	Sildenafil 50 mg, Placebo
Kongkanand, 2003	Randomized	Double blind	125	Sildenafil 50 mg, Placebo
Lindsey, 2002	Randomized	Unknown	32	Sildenafil 25 mg, Placebo
Mahon, 2005	Randomized	Double blind	32	Sildenafil 50 mg, Placebo
Martin-Morales A, 2011	Randomized	Double blind	313	Vardenafil 10 mg, Placebo
Martin-Morales A, 2014	Randomized	Double blind	127	Vardenafil 10 mg, Placebo
Martin-Morales, 2007	Randomized	Double blind	129	Vardenafil 10 mg, Placebo
McCullough, 2008 (fase 2)	Randomized	Double blind	284	Sildenafil 100 mg, Placebo
Meuleman, 2001	Randomized	Double blind	315	Sildenafil 25 mg, Placebo

Study ID	Group allocation	Blinding	Study size	Investigational drugs
Moncada I, 2009	Randomized	Double blind	817	Sildenafil 50 mg, Placebo
Montorsi F, 2011	Randomized	Double blind	215	Tadalafil 5 mg, Placebo
Montorsi F, 2014	Randomized	Double blind	422	Tadalafil 20 mg, Tadalafil 5 mg, Placebo
Montorsi, 2004 (b)	Randomized	Double blind	732	Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg, Placebo
Moon KH, 2015	Randomized	Double blind	346	Udenafil 50 mg, Udenafil 75 mg, Placebo
Moon du G, 2011	Randomized	Double blind	168	Udenafil 100 mg, Udenafil 200 mg, Placebo
Morano, 2007	Randomized	Double blind	16	Sildenafil 50 mg, Placebo
Mulhall JP, 2013	Randomized	Double blind	286	Avanafil 200 mg, Avanafil 100 mg, Placebo
Nagao, 2004	Randomized	Double blind	283	Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg, Vardenafil 5 mg, Placebo
Nunes LV, 2013	Randomized	Double blind	50	Lodenafil 80 mg, Placebo
Nurnberg, 2003	Randomized	Double blind	90	Sildenafil 50 mg, Placebo
Ortac M, 2013	Randomized	Double blind	118	Udenafil 100 mg, Placebo
Paick JS, 2009	Randomized	Double blind	158	Udenafil 100 mg, Udenafil 200 mg, Placebo
Paick JS, 2010	Randomized	Double blind	107	Mirodenafil 100 mg, Placebo
Paick, 2008 (a)	Randomized	Double blind	223	Mirodenafil 100 mg, Mirodenafil 50 mg, Placebo
Paick, 2008 (b)	Randomized	Double blind	119	Mirodenafil 100 mg, Mirodenafil 50 mg, Mirodenafil 150 mg, Placebo
Paick, 2008 (c)	Randomized	Double blind	167	Udenafil 100 mg, Udenafil 200 mg, Placebo
Park HJ, 2010 (a)	Randomized	Double blind	108	Mirodenafil 100 mg, Placebo
Park HJ, 2010 (b)	Randomized	Double blind	103	Udenafil 100 mg, Placebo
Park HJ, 2017	Randomized	Double blind	158	Avanafil 50 mg, Avanafil 200 mg, Avanafil 100 mg, Placebo
Park SY, 2015	Randomized	Double blind	73	Udenafil 50 mg, Placebo
Popolo, 2004	Randomized	Single blind	30	Sildenafil 50 mg, Tadalafil 10 mg
Porst H, 2011	Randomized	Double blind	325	Tadalafil 5 mg, Placebo
Porst, 2001	Randomized	Double blind	573	Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg, Vardenafil 5 mg, Placebo
Porst, 2006 (a)	Randomized	Double blind	268	Tadalafil 5 mg, Tadalafil 10 mg, Placebo
Rajfer, 2007	Randomized	Double blind	287	Tadalafil 5 mg, Tadalafil 2.5 mg, Placebo
Ralph, 2007	Randomized	Double blind	611	Vardenafil 10 mg, Placebo
Roehrborn, 2008	Randomized	Double blind	1054	Tadalafil 20 mg, Tadalafil 5 mg, Tadalafil 2.5 mg, Tadalafil 10 mg, Placebo
Rose, 2005	Randomized	Open	120	Tadalafil 20 mg, Placebo
Rosenberg MT, 2009	Randomized	Double blind	318	Vardenafil 10 mg, Placebo
Rubio-Aurioles E, 2009	Randomized	Double blind	316	Tadalafil 5 mg, Placebo
Rubio-Aurioles E, 2011	Randomized	Open	1053	Tadalafil 20 mg, Sildenafil 100 mg, Tadalafil 5 mg
Safarinejad MR, 2009 (b)	Randomized	Double blind	266	Sildenafil 100 mg, Placebo
Safarinejad MR, 2010	Randomized	Double blind	231	Sildenafil 100 mg, Placebo
Sailan, 2006	Randomized	Double blind	132	Tadalafil 20 mg, Placebo
Santi D, 2016	Randomized	Double blind	54	Vardenafil 20 mg, Placebo
Schneider T, 2011	Randomized	Double blind	144	Vardenafil 10 mg, Placebo
Seibel, 2002	Randomized	Double blind	41	Sildenafil 50 mg, Placebo
Seidman, 2011	Randomized	Double blind	152	Sildenafil 50 mg, Placebo
Shim YS, 2014	Randomized	Double blind	49	Udenafil 50 mg, Placebo
Skoumal, 2004	Randomized	Double blind	409	Tadalafil 20 mg, Placebo
Sperling H, 2010	Randomized	Double blind	342	Vardenafil 10 mg, Placebo
Stief, 2008	Randomized	Double blind	222	Vardenafil 10 mg, Placebo
Tan HM, 2008	Randomized	Double blind	334	Vardenafil 10 mg, Placebo
Tan, 2000	Randomized	Double blind	254	Sildenafil 50 mg, Placebo
Tolra, 2006	Randomized	Open	270	Vardenafil 20 mg, Sildenafil 100 mg, Tadalafil 20 mg
Turk S, 2010	Randomized	Open	64	Vardenafil 10 mg, Sildenafil 50 mg
Vardi Y, 2009	Randomized	Double blind	53	Sildenafil 50 mg, Placebo
Watkins Bruner D, 2011	Randomized	Double blind	115	Sildenafil 50 mg, Placebo
Yip, 2006	Randomized	Double blind	242	Tadalafil 20 mg, Placebo
Young, 2002 (a)	Randomized	Double blind	246	Sildenafil 50 mg, Placebo

Study ID	Group allocation	Blinding	Study size	Investigational drugs
Young, 2002 (b)	Randomized	Double blind	195	Sildenafil 50 mg, Placebo
Zhao C, 2011	Randomized	Double blind	237	Udenafil 50 mg, Udenafil 25 mg, Udenafil 75 mg, Placebo
Zhao C, 2012	Randomized	Unknown	200	Avanafil 200 mg, Avanafil 100 mg, Placebo
Zonana Farca E, 2008	Randomized	Double blind	95	Sildenafil 50 mg, Placebo

7. ANÁLISE DE *NODE-SPLITTING* DA METANÁLISE EM REDE DE EFICÁCIA

Name	Direct Effect	Indirect Effect	Overall	P-Value
Mirodenafil 100 mg, Mirodenafil 50 mg	-3.09 (-6.19, -0.05)	-3.03 (-8.14, 2.12)	-2.91 (-5.61, -0.21)	0.97
Placebo, Sildenafil 100 mg	5.54 (3.36, 7.73)	7.50 (5.31, 9.69)	6.52 (4.96, 8.05)	0.22
Placebo, Sildenafil 50 mg	7.47 (6.53, 8.43)	6.11 (3.87, 8.36)	7.26 (6.37, 8.15)	0.27
Placebo, Tadalafil 10 mg	6.94 (5.31, 8.54)	8.08 (5.25, 10.98)	7.09 (5.78, 8.39)	0.5
Placebo, Tadalafil 20 mg	7.17 (6.07, 8.32)	6.84 (4.52, 9.24)	7.19 (6.22, 8.15)	0.8
Placebo, Tadalafil 5 mg	5.15 (3.91, 6.44)	6.02 (3.35, 8.67)	5.52 (4.38, 6.66)	0.56
Placebo, Vardenafil 10 mg	6.41 (5.50, 7.34)	7.33 (3.03, 11.72)	6.31 (5.38, 7.25)	0.69
Placebo, Vardenafil 20 mg	7.13 (5.74, 8.51)	5.68 (2.39, 8.95)	7.48 (6.25, 8.75)	0.41
Sildenafil 100 mg, Sildenafil 50 mg	-0.07 (-6.06, 6.08)	0.77 (-0.99, 2.55)	0.75 (-1.02, 2.53)	0.79
Sildenafil 100 mg, Tadalafil 20 mg	0.14 (-2.18, 2.40)	0.89 (-1.12, 2.87)	0.68 (-0.97, 2.30)	0.64
Sildenafil 100 mg, Tadalafil 5 mg	-1.22 (-5.42, 2.95)	-1.04 (-3.04, 0.93)	-1.02 (-2.79, 0.88)	0.94
Sildenafil 100 mg, Vardenafil 20 mg	-0.80 (-4.38, 2.97)	1.50 (-0.54, 3.59)	0.97 (-0.88, 2.86)	0.27
Sildenafil 50 mg, Tadalafil 10 mg	1.12 (-1.89, 4.08)	-0.57 (-2.25, 1.11)	-0.18 (-1.61, 1.31)	0.34
Sildenafil 50 mg, Tadalafil 20 mg	-1.24 (-7.30, 4.71)	-0.02 (-1.31, 1.29)	-0.06 (-1.35, 1.22)	0.68
Sildenafil 50 mg, Tadalafil 5 mg	-1.47 (-5.76, 2.74)	-1.84 (-3.36, -0.39)	-1.74 (-3.17, -0.35)	0.87
Sildenafil 50 mg, Vardenafil 10 mg	0.05 (-4.61, 4.66)	-1.03 (-2.35, 0.31)	-0.95 (-2.21, 0.32)	0.66
Sildenafil 50 mg, Vardenafil 20 mg	-0.15 (-6.66, 6.32)	0.27 (-1.26, 1.83)	0.23 (-1.28, 1.75)	0.9
Tadalafil 10 mg, Tadalafil 20 mg	0.36 (-1.54, 2.22)	0.16 (-1.66, 1.93)	0.11 (-1.30, 1.54)	0.87
Tadalafil 10 mg, Tadalafil 2.5 mg	-2.97 (-7.20, 1.25)	-2.71 (-5.23, -0.12)	-2.68 (-4.84, -0.52)	0.92
Tadalafil 10 mg, Tadalafil 5 mg	-0.73 (-3.18, 1.72)	-2.15 (-3.97, -0.31)	-1.57 (-3.13, 0.03)	0.37
Tadalafil 20 mg, Tadalafil 2.5 mg	-1.98 (-6.28, 2.19)	-2.81 (-5.21, -0.39)	-2.79 (-4.81, -0.73)	0.74
Tadalafil 20 mg, Tadalafil 5 mg	-0.37 (-2.93, 2.09)	-1.83 (-3.42, -0.21)	-1.68 (-3.06, -0.30)	0.33
Tadalafil 20 mg, Vardenafil 20 mg	-1.31 (-4.97, 2.34)	0.68 (-0.98, 2.33)	0.30 (-1.21, 1.83)	0.33
Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg	2.43 (0.71, 4.08)	-0.66 (-3.37, 2.03)	1.18 (-0.13, 2.53)	0.07

8. LISTA DE ESTUDOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE EM REDE DE SEGURANÇA (EA RELACIONADO À MEDICAÇÃO)

Study ID	Group allocation	Blinding	Study size	Investigational drugs
Buvat J, 2013 + Hatzimouratidis K, 2014	Randomized	Open	770	Tadalafil 5 mg, Sildenafil 50 mg, Tadalafil 10 mg
Chen, 2001	Randomized	Double blind	236	Sildenafil 50 mg, Placebo
Choi, 2003	Randomized	Double blind	133	Sildenafil 50 mg, Placebo
Derry, 1998	Randomized	Double blind	27	Sildenafil 50 mg, Placebo
Gittelman M, 2010	Randomized	Double blind	327	Vardenafil 10 mg, Placebo
Goldstein I, 2012 (a)	Randomized	Double blind	375	Avanafil 200 mg, Avanafil 100 mg, Placebo
Gomez, 2002	Randomized	Double blind	158	Sildenafil 50 mg, Placebo
Hatzichristou, 2004	Randomized	Single blind	323	Vardenafil 10 mg, Placebo
Hussain, 2001	Randomized	Unknown	30	Sildenafil 50 mg, Placebo
Ishii, 2006	Randomized	Double blind	790	Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg, Placebo
Levinson, 2003	Randomized	Double blind	254	Sildenafil 50 mg, Placebo
Lindsey, 2002	Randomized	Unknown	32	Sildenafil 25 mg, Placebo
Martin-Morales, 2007	Randomized	Double blind	129	Vardenafil 10 mg, Placebo
Montorsi F, 2011	Randomized	Double blind	215	Tadalafil 5 mg, Placebo
Montorsi, 1999	Randomized	Double blind	514	Sildenafil 25 mg, Sildenafil 100 mg, Sildenafil 50 mg, Placebo
Moon KH, 2015	Randomized	Double blind	346	Udenafil 50 mg, Udenafil 75 mg, Placebo
Moon du G, 2011	Randomized	Double blind	168	Udenafil 100 mg, Udenafil 200 mg, Placebo
Nagao, 2004	Randomized	Double blind	283	Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg, Vardenafil 5 mg, Placebo
Paick, 2008 (a)	Randomized	Double blind	223	Mirodenafil 100 mg, Mirodenafil 50 mg, Placebo
Paick, 2008 (b)	Randomized	Double blind	119	Mirodenafil 100 mg, Mirodenafil 50 mg, Mirodenafil 150 mg, Placebo
Ralph, 2007	Randomized	Double blind	611	Vardenafil 10 mg, Placebo
Safarinejad, 2004	Randomized	Double blind	282	Sildenafil 100 mg, Placebo
Schneider T, 2011	Randomized	Double blind	144	Vardenafil 10 mg, Placebo
Seidman, 2011	Randomized	Double blind	152	Sildenafil 50 mg, Placebo
Sperling H, 2010	Randomized	Double blind	342	Vardenafil 10 mg, Placebo
Tan, 2000	Randomized	Double blind	254	Sildenafil 50 mg, Placebo

9. ANÁLISE DE *NODE-SPLITTING* DA METANÁLISE EM REDE DE SEGURANÇA (EA RELACIONADO À MEDICAÇÃO)

Name	Direct Effect	Indirect Effect	Overall	P-Value
Placebo, Sildenafil 50 mg	1.41 (1.12, 1.71)	2.86 (0.87, 6.15)	1.39 (1.12, 1.69)	0.18
Placebo, Tadalafil 5 mg	3.55 (1.25, 5.19)	2.04 (0.60, 2.46)	2.18 (0.59, 2.82)	0.08
Sildenafil 100 mg, Sildenafil 25 mg	-1.15 (-1.79, -0.53)	-0.92 (-2.71, 0.57)	-1.18 (-1.84, -0.57)	0.79
Sildenafil 100 mg, Sildenafil 50 mg	-0.76 (-1.33, -0.18)	-1.40 (-2.09, -0.59)	-1.04 (-1.55, -0.49)	0.23
Sildenafil 25 mg, Sildenafil 50 mg	0.35 (-0.25, 0.94)	-0.26 (-1.02, 0.40)	0.15 (-0.38, 0.67)	0.12
Sildenafil 50 mg, Tadalafil 5 mg	-0.24 (-0.78, 0.31)	0.92 (-0.77, 4.05)	-0.20 (-0.69, 0.36)	0.21

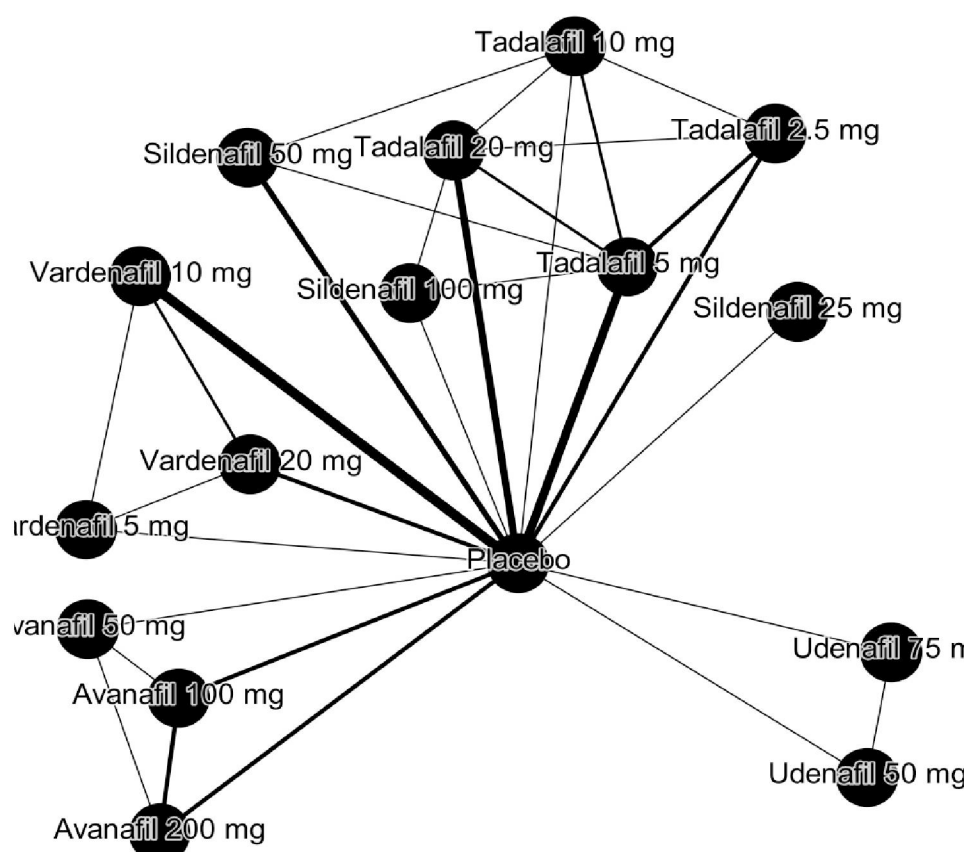
10. LISTA DE ESTUDOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE EM REDE DE SEGURANÇA (EA GRAVE)

Study ID	Group allocation	Blinding	Study size	Investigational drugs
Benard F, 2010	Randomized	Double blind	162	Sildenafil 50 mg, Placebo
Boulton, 2001	Randomized	Double blind	219	Sildenafil 50 mg, Placebo
Buvat, 2013 + Hatzimouratidis, 2014	Randomized	Open	770	Tadalafil 5 mg, Sildenafil 50 mg, Tadalafil 10 mg
Carson, 2004	Randomized	Double blind	463	Vardenafil 10 mg, Placebo
Carson, 2005	Randomized	Double blind	195	Tadalafil 20 mg, Placebo
Eardley, 2004	Randomized	Double blind	220	Tadalafil 20 mg, Placebo
Egerdie RB, 2012	Randomized	Double blind	606	Tadalafil 5 mg, Tadalafil 2.5 mg, Placebo
Fox, 2003	Randomized	Double blind	144	Sildenafil 100 mg, Placebo
Gittelman M, 2010	Randomized	Double blind	327	Vardenafil 10 mg, Placebo
Goldstein I, 2012 (a)	Randomized	Double blind	375	Avanafil 200 mg, Avanafil 100 mg, Placebo
Goldstein I, 2012 (b)	Randomized	Double blind	622	Avanafil 50 mg, Avanafil 200 mg, Avanafil 100 mg, Placebo
Goldstein, 2003	Randomized	Double blind	452	Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg, Placebo
Hellstrom WJ, 2015	Randomized	Double blind	414	Avanafil 200 mg, Avanafil 100 mg, Placebo
Martin-Morales A, 2011	Randomized	Double blind	313	Vardenafil 10 mg, Placebo
Meuleman, 2001	Randomized	Double blind	315	Sildenafil 25 mg, Placebo
Montorsi F, 2011	Randomized	Double blind	215	Tadalafil 5 mg, Placebo
Moon KH, 2015	Randomized	Double blind	346	Udenafil 50 mg, Udenafil 75 mg, Placebo
Pickering, 2004	Randomized	Double blind	568	Sildenafil 50 mg, Placebo
Porst H, 2011	Randomized	Double blind	325	Tadalafil 5 mg, Placebo
Porst, 2001	Randomized	Double blind	573	Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg, Vardenafil 5 mg, Placebo
Rajfer, 2007	Randomized	Double blind	287	Tadalafil 5 mg, Tadalafil 2.5 mg, Placebo
Roehrborn, 2008	Randomized	Double blind	1054	Tadalafil 20 mg, Tadalafil 5 mg, Tadalafil 2.5 mg, Tadalafil 10 mg, Placebo
Rubio-Aurioles E, 2009	Randomized	Double blind	316	Tadalafil 5 mg, Placebo
Rubio-Aurioles E, 2011	Randomized	Open	1053	Tadalafil 20 mg, Sildenafil 100 mg, Tadalafil 5 mg
Santi D, 2016	Randomized	Double blind	54	Vardenafil 20 mg, Placebo
Skoumal, 2004	Randomized	Double blind	409	Tadalafil 20 mg, Placebo
Sperling H, 2010	Randomized	Double blind	342	Vardenafil 10 mg, Placebo
Stief, 2008	Randomized	Double blind	222	Vardenafil 10 mg, Placebo
Stuckey, 2003	Randomized	Double blind	191	Sildenafil 50 mg, Placebo
Yip, 2006	Randomized	Double blind	242	Tadalafil 20 mg, Placebo

12. ANÁLISE DE *NODE-SPLITTING* DA METANÁLISE EM REDE DE SEGURANÇA (EA GRAVE)

Name	Direct Effect	Indirect Effect	Overall	P-Value
Placebo, Sildenafil 100 mg	0.18 (-2.89, 2.82)	0.56 (-1.02, 2.57)	0.18 (-1.06, 1.69)	0.81
Placebo, Sildenafil 50 mg	0.33 (-0.70, 1.35)	-0.99 (-4.34, -0.07)	-0.40 (-1.31, 0.66)	0.05
Placebo, Tadalafil 10 mg	-1.01 (-3.05, 0.42)	0.80 (-0.42, 2.30)	0.10 (-0.90, 1.12)	0.06
Placebo, Tadalafil 20 mg	-0.16 (-1.10, 0.78)	-0.79 (-3.15, 0.94)	-0.20 (-1.01, 0.61)	0.59
Placebo, Tadalafil 5 mg	-0.23 (-1.03, 0.73)	-0.00 (-1.19, 1.17)	-0.10 (-0.82, 0.61)	0.79
Sildenafil 100 mg, Tadalafil 20 mg	-1.01 (-3.37, 0.63)	-0.06 (-1.77, 1.79)	-0.45 (-1.87, 0.93)	0.35
Sildenafil 100 mg, Tadalafil 5 mg	-0.29 (-1.75, 1.15)	-1.18 (-2.57, 0.64)	-0.35 (-1.72, 0.94)	0.33
Sildenafil 50 mg, Tadalafil 10 mg	1.20 (-0.21, 2.67)	-0.98 (-3.15, 1.13)	0.58 (-0.73, 1.65)	0.08
Sildenafil 50 mg, Tadalafil 5 mg	0.03 (-2.15, 1.80)	0.25 (-1.00, 1.56)	0.32 (-0.89, 1.29)	0.81
Tadalafil 10 mg, Tadalafil 20 mg	0.36 (-1.03, 1.80)	-1.00 (-2.51, 0.41)	-0.33 (-1.46, 0.87)	0.1
Tadalafil 10 mg, Tadalafil 2.5 mg	-0.21 (-2.12, 1.38)	-0.07 (-1.61, 1.48)	-0.18 (-1.45, 1.06)	0.83
Tadalafil 20 mg, Tadalafil 2.5 mg	-0.18 (-2.25, 1.31)	0.11 (-1.43, 1.78)	0.17 (-1.03, 1.39)	0.68
Tadalafil 20 mg, Tadalafil 5 mg	-0.32 (-1.66, 1.16)	0.34 (-0.73, 1.55)	0.08 (-0.84, 1.12)	0.44
Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg	0.19 (-1.13, 1.60)	0.72 (-2.72, 3.69)	0.26 (-0.87, 1.41)	0.76

13. DIAGRAMA DA REDE DE SEGURANÇA ATRAVÉS DE EA GRAVES PARA OS IPDE5 EM DIFERENTES DOSAGENS



NOTA: cada nó representa uma intervenção. A espessura das linhas é proporcional ao número de estudos para cada par de comparação. A: avanafil 50 mg; B: avanafil 100 mg; C: avanafil 200 mg; D: vardenafil 5 mg; E: vardenafil 10 mg; F: vardenafil 20 mg; G: sildenafil 50 mg; H: sildenafil 100 mg; I: tadalafil 20 mg; J: tadalafil 10 mg; K: tadalafil 2,5 mg; L: tadalafil 5 mg; M: sildenafil 25 mg; N: lodenafil 40 mg; O: lodenafil 80 mg; P: udenafil 75 mg; Q: udenafil 50 mg; R: udenafil 200 mg; S: udenafil 100 mg; T: mirodenafil 150 mg; U: mirodenafil 50 mg; V: mirodenafil 100 mg; X: placebo.

14. LISTA DE ESTUDOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE EM REDE DE SEGURANÇA – RUBOR

Study ID	Group allocation	Blinding	Study size	Investigational drugs
Albuquerque, 2005	Randomized	Unknown	120	Sildenafil 50 mg, Placebo
Bai WJ, 2015	Randomized	Open	748	Tadalafil 20 mg, Sildenafil 100 mg
Becher, 2002	Randomized	Double blind	143	Sildenafil 50 mg, Placebo
Benard F, 2010	Randomized	Double blind	162	Sildenafil 50 mg, Placebo
Boulton, 2001	Randomized	Double blind	219	Sildenafil 50 mg, Placebo
Brock, 2003 + Nehra, 2005	Randomized	Double blind	440	Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg, Placebo
Buvat J, 2013 + Hatzimouratidis K, 2014	Randomized	Open	770	Tadalafil 5 mg, Sildenafil 50 mg, Tadalafil 10 mg
Carson, 2004	Randomized	Double blind	463	Vardenafil 10 mg, Placebo
Cavallini, 2005	Randomized	Double blind	73	Sildenafil 100 mg, Placebo
Chen, 2001	Randomized	Double blind	236	Sildenafil 50 mg, Placebo
Choi, 2003	Randomized	Double blind	133	Sildenafil 50 mg, Placebo
Choi, 2006	Randomized	Double blind	121	Tadalafil 20 mg, Placebo
Chung JH, 2013	Randomized	Double blind	134	Mirodenafil 50 mg, Placebo
De Tejada, 2002	Randomized	Double blind	216	Tadalafil 20 mg, Tadalafil 10 mg, Placebo
DeBusk, 2004	Randomized	Double blind	151	Sildenafil 50 mg, Placebo
Derry, 1998	Randomized	Double blind	27	Sildenafil 50 mg, Placebo
Eardley, 2004	Randomized	Double blind	220	Tadalafil 20 mg, Placebo
Fisher, 2005	Randomized	Double blind	229	Vardenafil 10 mg, Placebo
Fox, 2003	Randomized	Double blind	144	Sildenafil 100 mg, Placebo
Gacci M, 2012	Randomized	Double blind	60	Vardenafil 10 mg, Placebo
Gittelman M, 2010	Randomized	Double blind	327	Vardenafil 10 mg, Placebo
Glina S, 2009 (a)	Randomized	Double blind	129	Sildenafil 50 mg, Placebo
Glina S, 2009 (b)	Randomized	Double blind	319	Lodenafil 40 mg, Lodenafil 80 mg, Placebo
Goldstein I, 2012 (a)	Randomized	Double blind	375	Avanafil 200 mg, Avanafil 100 mg, Placebo
Goldstein I, 2012 (b)	Randomized	Double blind	622	Avanafil 50 mg, Avanafil 200 mg, Avanafil 100 mg, Placebo
Goldstein, 1998	Randomized	Double blind	501	Sildenafil 25 mg, Sildenafil 100 mg, Sildenafil 50 mg, Placebo
Goldstein, 2003	Randomized	Double blind	452	Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg, Placebo
Gomez, 2002	Randomized	Double blind	158	Sildenafil 50 mg, Placebo
Govier, 2003	Randomized	Double blind	215	Tadalafil 20 mg, Sildenafil 50 mg
Hartmann, 1999	Randomized	Double blind	315	Sildenafil 25 mg, Placebo
Hatzichristou, 2004	Randomized	Single blind	323	Vardenafil 10 mg, Placebo
Hellstrom WJ, 2013	Randomized	Single blind	415	Avanafil 50 mg, Avanafil 200 mg, Avanafil 100 mg, Sildenafil 50 mg, Placebo
Hellstrom, 2002	Randomized	Double blind	805	Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg, Vardenafil 5 mg, Placebo
Hussain, 2001	Randomized	Unknown	30	Sildenafil 50 mg, Placebo
Incrocci, 2001	Randomized	Unknown	60	Sildenafil 50 mg, Placebo
Incrocci, 2003	Randomized	Unknown	60	Sildenafil 50 mg, Placebo
Incrocci, 2006	Randomized	Double blind	120	Tadalafil 20 mg, Placebo
Ishii, 2006	Randomized	Double blind	790	Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg, Placebo
Kennedy SH, 2011	Randomized	Double blind	185	Sildenafil 50 mg, Placebo
Levinson, 2003	Randomized	Double blind	254	Sildenafil 50 mg, Placebo

Study ID	Group allocation	Blinding	Study size	Investigational drugs
Loran OB, 2009	Randomized	Double blind	288	Sildenafil 100 mg, Sildenafil 50 mg, Placebo
Martin-Morales A, 2011	Randomized	Double blind	313	Vardenafil 10 mg, Placebo
Martin-Morales A, 2014	Randomized	Double blind	127	Vardenafil 10 mg, Placebo
Martin-Morales, 2007	Randomized	Double blind	129	Vardenafil 10 mg, Placebo
Meuleman, 2001	Randomized	Double blind	315	Sildenafil 25 mg, Placebo
Moncada I, 2009	Randomized	Double blind	817	Sildenafil 50 mg, Placebo
Montorsi, 1999	Randomized	Double blind	514	Sildenafil 25 mg, Sildenafil 100 mg, Sildenafil 50 mg, Placebo
Montorsi, 2004	Randomized	Double blind	303	Tadalafil 20 mg, Placebo
Montorsi, 2004 (b)	Randomized	Double blind	732	Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg, Placebo
Montorsi, 2008	Randomized	Double blind	628	Vardenafil 10 mg, Vardenafil, Placebo
Moon KH, 2015	Randomized	Double blind	346	Udenafil 50 mg, Udenafil 75 mg, Placebo
Mulhall JP, 2013	Randomized	Double blind	286	Avanafil 200 mg, Avanafil 100 mg, Placebo
Nagao, 2004	Randomized	Double blind	283	Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg, Vardenafil 5 mg, Placebo
Ng 2008	Randomized	Double blind	74	Vardenafil 10 mg, Placebo
Nurnberg, 2003	Randomized	Double blind	90	Sildenafil 50 mg, Placebo
Olsson, 2001	Randomized	Double blind	274	Sildenafil 50 mg, Placebo
Padma-Nathan, 2003	Randomized	Double blind	228	Sildenafil 100 mg, Placebo
Paick JS, 2009	Randomized	Double blind	158	Udenafil 100 mg, Udenafil 200 mg, Placebo
Paick JS, 2010	Randomized	Double blind	107	Mirodenafil 100 mg, Placebo
Paick, 2008 (a)	Randomized	Double blind	223	Mirodenafil 100 mg, Mirodenafil 50 mg, Placebo
Paick, 2008 (b)	Randomized	Double blind	119	Mirodenafil 100 mg, Mirodenafil 50 mg, Mirodenafil 150 mg, Placebo
Paick, 2008 (c)	Randomized	Double blind	167	Udenafil 100 mg, Udenafil 200 mg, Placebo
Park HJ, 2010 (a)	Randomized	Double blind	108	Mirodenafil 100 mg, Placebo
Park HJ, 2010 (b)	Randomized	Double blind	103	Udenafil 100 mg, Placebo
Park HJ, 2017	Randomized	Double blind	158	Avanafil 50 mg, Avanafil 200 mg, Avanafil 100 mg, Placebo
Park SY, 2015	Randomized	Double blind	73	Udenafil 50 mg, Placebo
Pickering, 2004	Randomized	Double blind	568	Sildenafil 50 mg, Placebo
Porst, 2001	Randomized	Double blind	573	Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg, Vardenafil 5 mg, Placebo
Porst, 2003	Randomized	Double blind	348	Tadalafil 20 mg, Placebo
Ralph, 2007	Randomized	Double blind	611	Vardenafil 10 mg, Placebo
Rose, 2005	Randomized	Open	120	Tadalafil 20 mg, Placebo
Rosenberg MT, 2009	Randomized	Double blind	318	Vardenafil 10 mg, Placebo
Rubio-Aurioles E, 2011	Randomized	Open	1053	Tadalafil 20 mg, Sildenafil 100 mg, Tadalafil 5 mg
Safarinejad MR, 2009 (b)	Randomized	Double blind	266	Sildenafil 100 mg, Placebo
Safarinejad MR, 2010	Randomized	Double blind	231	Sildenafil 100 mg, Placebo
Safarinejad, 2004	Randomized	Double blind	282	Sildenafil 100 mg, Placebo
Schneider T, 2011	Randomized	Double blind	144	Vardenafil 10 mg, Placebo
Seibel, 2002	Randomized	Double blind	41	Sildenafil 50 mg, Placebo
Seidman, 2011	Randomized	Double blind	152	Sildenafil 50 mg, Placebo
Skoumal, 2004	Randomized	Double blind	409	Tadalafil 20 mg, Placebo
Sperling H, 2010	Randomized	Double blind	342	Vardenafil 10 mg, Placebo
Stief, 2008	Randomized	Double blind	222	Vardenafil 10 mg, Placebo

Study ID	Group allocation	Blinding	Study size	Investigational drugs
Stuckey, 2003	Randomized	Double blind	191	Sildenafil 50 mg, Placebo
Tan HM, 2008	Randomized	Double blind	334	Vardenafil 10 mg, Placebo
Tan, 2000	Randomized	Double blind	254	Sildenafil 50 mg, Placebo
Totra, 2006	Randomized	Open	270	Vardenafil 20 mg, Sildenafil 100 mg, Tadalafil 20 mg
Turk S, 2010	Randomized	Open	64	Vardenafil 10 mg, Sildenafil 50 mg
Valiquette L, 2008	Randomized	Double blind	449	Vardenafil 20 mg, Placebo
Watkins Bruner D, 2011	Randomized	Double blind	115	Sildenafil 50 mg, Placebo
Young, 1999	Randomized	Double blind	329	Sildenafil 50 mg, Placebo
Young, 2002 (a)	Randomized	Double blind	246	Sildenafil 50 mg, Placebo
Young, 2002 (b)	Randomized	Double blind	195	Sildenafil 50 mg, Placebo
Zhao C, 2011	Randomized	Double blind	237	Udenafil 50 mg, Udenafil 25 mg, Udenafil 75 mg, Placebo
Zhao C, 2012	Randomized	Unknown	200	Avanafil 200 mg, Avanafil 100 mg, Placebo

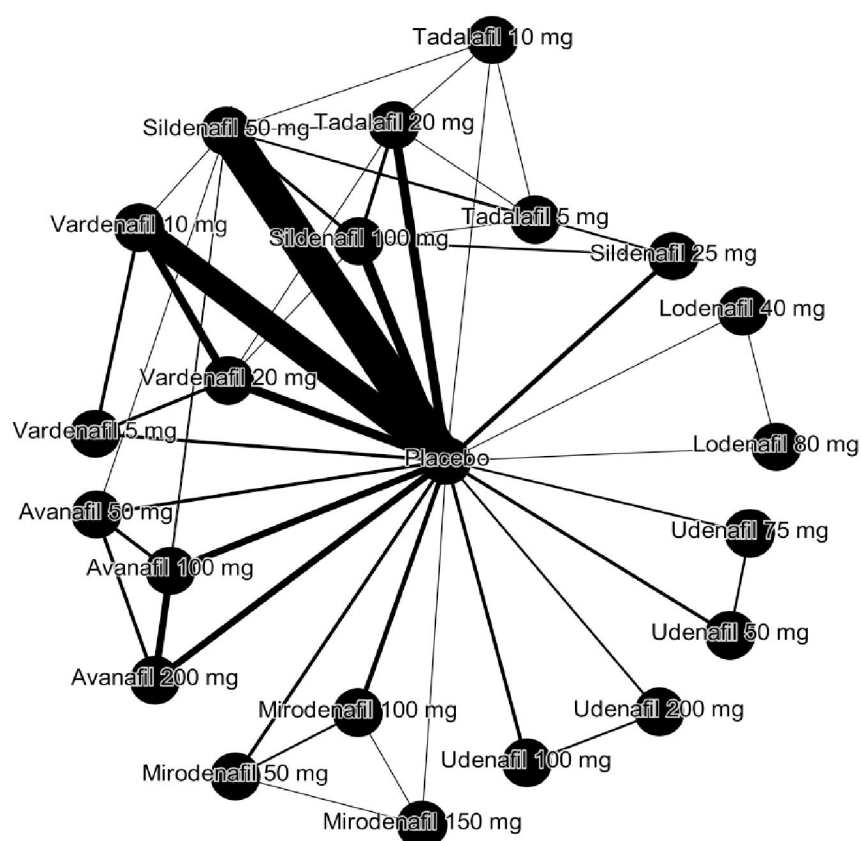
15. ANÁLISE DE CONSISTÊNCIA DA METANÁLISE EM REDE DE SEGURANÇA – RUBOR

Avanafil	1.24	0.91	1.16	1.81	1.23	2.21	0.96	<u>0.23</u>	1.58	1.19	1.48	0.50	0.89	0.47	0.74	1.60	0.63 (0.19,	0.63	1.61	2.13	1.10
100 mg	(0.69, 2.25)	(0.39, 2.18)	(0.29, 4.95)	(0.47, 7.76)	(0.39, 3.77)	(0.44, 10.1)	(0.28, 3.43)	<u>(0.10, 0.48)</u>	(0.70, 3.78)	(0.53, 3.15)	(0.67, 3.23)	(0.14, 1.75)	(0.35, 2.11)	(0.05, 1.80)	(0.18, 4.67)	(0.40, 9.95)	2.78)	(0.18, 2.90)	(0.73, 3.65)	(0.93, 5.00)	(0.43, 2.81)
Avanafil	0.73	0.93	1.48	0.98	1.77	0.78	1.31	<u>0.18</u>	1.01	0.97	1.18	0.39	0.71	0.37	0.60	1.29	0.50	0.50	1.32	1.75	0.90
200 mg	(0.31, 1.70)	(0.22, 3.87)	(0.37, 6.44)	(0.31, 3.16)	(0.36, 8.83)	(0.21, 2.79)	(0.59, 3.02)	<u>(0.08, 0.39)</u>	(0.59, 3.02)	(0.42, 2.52)	(0.54, 2.51)	(0.12, 1.40)	(0.29, 1.73)	(0.05, 1.45)	(0.15, 3.68)	(0.32, 7.55)	(0.15, 2.12)	(0.14, 2.28)	(0.57, 2.91)	(0.73, 3.87)	(0.34, 2.24)
Avanafil	1.33	2.08	1.42	2.53	1.12	1.83	1.38	<u>0.25</u>	1.83	1.38	1.64	0.57	0.98	0.49	0.84	1.91	0.71	0.69	1.83	2.44	1.20
50 mg	(0.27, 5.65)	(0.44, 8.70)	(0.36, 4.71)	(0.40, 12.1)	(0.26, 4.14)	<u>(0.09, 0.66)</u>	(0.66, 4.89)	(0.47, 3.99)	(0.60, 4.07)	(0.13, 2.06)	(0.33, 3.06)	(0.10, 2.20)	(0.17, 5.44)	(0.38, 11.9)	(0.18, 3.48)	(0.16, 3.76)	(0.62, 4.90)	(0.82, 6.30)	(0.39, 3.68)		
Lodenafil	1.56	1.04	1.85	0.83	1.41	1.05	1.29	<u>0.19</u>	1.41	1.05	1.29	0.44	0.79	0.40	0.64	1.39	0.60	0.58	1.41	1.85	0.95
40 mg	(0.64, 3.85)	(0.24, 4.29)	(0.28, 11.1)	(0.18, 3.92)	(0.38, 4.55)	(0.27, 3.65)	(0.33, 4.09)	<u>(0.05, 0.59)</u>	(0.38, 4.55)	(0.27, 3.65)	(0.33, 4.09)	(0.08, 2.07)	(0.19, 2.46)	(0.03, 2.02)	(0.12, 5.25)	(0.28, 11.1)	(0.11, 2.52)	(0.09, 2.65)	(0.38, 4.59)	(0.48, 6.09)	(0.24, 3.46)
Lodenafil	0.66	1.26	0.52	<u>0.13</u>	0.91	0.66	0.83	<u>0.03, 0.37</u>	(0.25, 2.89)	(0.18, 2.30)	(0.21, 2.46)	(0.05, 1.29)	(0.13, 1.51)	(0.03, 1.23)	(0.07, 3.19)	(0.17, 6.95)	(0.07, 1.57)	(0.06, 1.71)	(0.25, 2.85)	(0.31, 3.82)	(0.15, 2.15)
80 mg	(0.15, 2.70)	(0.17, 6.96)	(0.11, 2.42)	<u>(0.03, 0.37)</u>	(0.25, 2.89)	(0.18, 2.30)	(0.21, 2.46)	(0.05, 1.29)	(0.13, 1.51)	(0.03, 1.23)	(0.07, 3.19)	(0.17, 6.95)	(0.07, 1.57)	(0.06, 1.71)	(0.25, 2.85)	(0.31, 3.82)	(0.15, 2.15)				
Mirodenafil	1.82	0.80	1.35	<u>0.18</u>	1.35	1.00	1.22	<u>0.08, 0.41</u>	(0.50, 3.50)	(0.37, 2.71)	(0.48, 2.84)	(0.10, 1.54)	(0.26, 1.88)	(0.06, 1.40)	(0.14, 3.80)	(0.31, 8.67)	(0.14, 2.31)	(0.13, 2.66)	(0.53, 3.15)	(0.72, 4.30)	(0.33, 2.42)
100 mg	(0.47, 6.18)	(0.34, 1.92)	<u>(0.08, 0.41)</u>	(0.50, 3.50)	(0.37, 2.71)	(0.48, 2.84)	(0.10, 1.54)	(0.26, 1.88)	(0.06, 1.40)	(0.14, 3.80)	(0.31, 8.67)	(0.14, 2.31)	(0.13, 2.66)	(0.53, 3.15)	(0.72, 4.30)	(0.33, 2.42)					
Mirodenafil	0.44	0.73	0.54	<u>0.10</u>	0.73	0.54	0.66	<u>(0.03, 0.41)</u>	(0.17, 3.10)	(0.13, 2.57)	(0.16, 2.79)	(0.04, 1.35)	(0.09, 1.72)	(0.02, 1.21)	(0.06, 2.79)	(0.12, 6.54)	(0.06, 1.79)	(0.06, 1.89)	(0.18, 3.15)	(0.24, 4.13)	(0.11, 2.23)
150 mg	(0.12, 1.70)	(0.13, 2.57)	(0.16, 2.79)	<u>0.23</u>	1.67	1.23	1.55	<u>(0.08, 0.59)</u>	(0.53, 4.77)	(0.42, 3.80)	(0.52, 4.07)	(0.12, 2.11)	(0.27, 2.61)	(0.06, 1.98)	(0.16, 5.15)	(0.36, 11.7)	(0.16, 5.15)	(0.16, 2.82)	(0.14, 3.11)	(0.55, 4.49)	(0.72, 6.17)
Mirodenafil	1.67	1.23	1.55	<u>0.23</u>	1.67	1.23	1.55	<u>(0.08, 0.59)</u>	(0.53, 4.77)	(0.42, 3.80)	(0.52, 4.07)	(0.12, 2.11)	(0.27, 2.61)	(0.06, 1.98)	(0.16, 5.15)	(0.36, 11.7)	(0.16, 5.15)	(0.16, 2.82)	(0.14, 3.11)	(0.55, 4.49)	(0.72, 6.17)
50 mg	(0.53, 4.77)	(0.42, 3.80)	(0.52, 4.07)	<u>(0.08, 0.59)</u>	(0.53, 4.77)	(0.42, 3.80)	(0.52, 4.07)		7.33	5.47	6.61	2.28	4.05	2.12	3.61	2.97	2.88	7.29	2.88	9.55	4.90
Placebo									<u>(4.94, 10.9)</u>	<u>(3.10, 9.65)</u>	<u>(5.03, 8.84)</u>	(0.67, 6.42)	<u>(2.40, 6.46)</u>	(0.19, 6.60)	<u>(1.01, 17.1)</u>	<u>(2.20, 37.4)</u>	<u>(1.09, 8.59)</u>	<u>(1.01, 10.1)</u>	<u>(5.47, 10.3)</u>	<u>(6.80, 14.1)</u>	<u>(2.90, 8.85)</u>
Sildenafil	0.74	0.31	0.55	<u>0.29</u>	0.91	0.41	0.31		<u>(4.94, 10.9)</u>	<u>(3.10, 9.65)</u>	<u>(5.03, 8.84)</u>	(0.67, 6.42)	<u>(2.40, 6.46)</u>	(0.19, 6.60)	<u>(1.01, 17.1)</u>	<u>(2.20, 37.4)</u>	<u>(1.09, 8.59)</u>	<u>(1.01, 10.1)</u>	<u>(5.47, 10.3)</u>	<u>(6.80, 14.1)</u>	<u>(2.90, 8.85)</u>
100 mg	(0.45, 1.37)	(0.59, 1.37)	<u>(0.10, 0.90)</u>	<u>(0.30, 0.98)</u>	(0.45, 1.37)	(0.59, 1.37)	<u>(0.10, 0.90)</u>		<u>(4.94, 10.9)</u>	<u>(3.10, 9.65)</u>	<u>(5.03, 8.84)</u>	(0.67, 6.42)	<u>(2.40, 6.46)</u>	(0.19, 6.60)	<u>(1.01, 17.1)</u>	<u>(2.20, 37.4)</u>	<u>(1.09, 8.59)</u>	<u>(1.01, 10.1)</u>	<u>(5.47, 10.3)</u>	<u>(6.80, 14.1)</u>	<u>(2.90, 8.85)</u>
Sildenafil	1.22	0.41	0.73	<u>0.32</u>	1.22	0.41	0.31		<u>(4.94, 10.9)</u>	<u>(3.10, 9.65)</u>	<u>(5.03, 8.84)</u>	(0.67, 6.42)	<u>(2.40, 6.46)</u>	(0.19, 6.60)	<u>(1.01, 17.1)</u>	<u>(2.20, 37.4)</u>	<u>(1.09, 8.59)</u>	<u>(1.01, 10.1)</u>	<u>(5.47, 10.3)</u>	<u>(6.80, 14.1)</u>	<u>(2.90, 8.85)</u>
25 mg	(0.66, 2.03)	(0.12, 1.25)	(0.34, 1.57)	<u>(0.03, 0.97)</u>	(0.66, 2.03)	(0.12, 1.25)	(0.34, 1.57)		<u>(4.94, 10.9)</u>	<u>(3.10, 9.65)</u>	<u>(5.03, 8.84)</u>	(0.67, 6.42)	<u>(2.40, 6.46)</u>	(0.19, 6.60)	<u>(1.01, 17.1)</u>	<u>(2.20, 37.4)</u>	<u>(1.09, 8.59)</u>	<u>(1.01, 10.1)</u>	<u>(5.47, 10.3)</u>	<u>(6.80, 14.1)</u>	<u>(2.90, 8.85)</u>
Sildenafil	0.34	0.60	<u>0.32</u>	<u>(0.11, 0.96)</u>	0.34	0.60	<u>0.32</u>		<u>(4.94, 10.9)</u>	<u>(3.10, 9.65)</u>	<u>(5.03, 8.84)</u>	(0.67, 6.42)	<u>(2.40, 6.46)</u>	(0.19, 6.60)	<u>(1.01, 17.1)</u>	<u>(2.20, 37.4)</u>	<u>(1.09, 8.59)</u>	<u>(1.01, 10.1)</u>	<u>(5.47, 10.3)</u>	<u>(6.80, 14.1)</u>	<u>(2.90, 8.85)</u>
50 mg	(0.15, 2.74)	(0.32, 5.58)	(0.16, 1.33)	<u>(0.11, 0.96)</u>	(0.15, 2.74)	(0.32, 5.58)	(0.16, 1.33)		<u>(4.94, 10.9)</u>	<u>(3.10, 9.65)</u>	<u>(5.03, 8.84)</u>	(0.67, 6.42)	<u>(2.40, 6.46)</u>	(0.19, 6.60)	<u>(1.01, 17.1)</u>	<u>(2.20, 37.4)</u>	<u>(1.09, 8.59)</u>	<u>(1.01, 10.1)</u>	<u>(5.47, 10.3)</u>	<u>(6.80, 14.1)</u>	<u>(2.90, 8.85)</u>
Tadalafil	1.73	0.88	1.53	1.27	1.24	1.24	1.24		<u>(4.94, 10.9)</u>	<u>(3.10, 9.65)</u>	<u>(5.03, 8.84)</u>	(0.67, 6.42)	<u>(2.40, 6.46)</u>	(0.19, 6.60)	<u>(1.01, 17.1)</u>	<u>(2.20, 37.4)</u>	<u>(1.09, 8.59)</u>	<u>(1.01, 10.1)</u>	<u>(5.47, 10.3)</u>	<u>(6.80, 14.1)</u>	<u>(2.90, 8.85)</u>
10 mg	(0.60, 6.15)	(0.16, 4.12)	(0.28, 10.7)	1.53	1.24	1.24	1.24		<u>(4.94, 10.9)</u>	<u>(3.10, 9.65)</u>	<u>(5.03, 8.84)</u>	(0.67, 6.42)	<u>(2.40, 6.46)</u>	(0.19, 6.60)	<u>(1.01, 17.1)</u>	<u>(2.20, 37.4)</u>	<u>(1.09, 8.59)</u>	<u>(1.01, 10.1)</u>	<u>(5.47, 10.3)</u>	<u>(6.80, 14.1)</u>	<u>(2.90, 8.85)</u>
Tadalafil	0.54	0.86	1.77	0.74	0.73	0.73	0.73		<u>(4.94, 10.9)</u>	<u>(3.10, 9.65)</u>	<u>(5.03, 8.84)</u>	(0.67, 6.42)	<u>(2.40, 6.46)</u>	(0.19, 6.60)	<u>(1.01, 17.1)</u>	<u>(2.20, 37.4)</u>	<u>(1.09, 8.59)</u>	<u>(1.01, 10.1)</u>	<u>(5.47, 10.3)</u>	<u>(6.80, 14.1)</u>	<u>(2.90, 8.85)</u>
20 mg	(0.04, 1.62)	(0.21, 4.54)	(0.50, 9.93)	0.86	0.73	0.73	0.73		<u>(4.94, 10.9)</u>	<u>(3.10, 9.65)</u>	<u>(5.03, 8.84)</u>	(0.67, 6.42)	<u>(2.40, 6.46)</u>	(0.19, 6.60)	<u>(1.01, 17.1)</u>	<u>(2.20, 37.4)</u>	<u>(1.09, 8.59)</u>	<u>(1.01, 10.1)</u>	<u>(5.47, 10.3)</u>	<u>(6.80, 14.1)</u>	<u>(2.90, 8.85)</u>
Tadalafil	1.80	3.78	1.39	1.33	1.33	1.33	1.33		<u>(4.94, 10.9)</u>	<u>(3.10, 9.65)</u>	<u>(5.03, 8.84)</u>	(0.67, 6.42)	<u>(2.40, 6.46)</u>	(0.19, 6.60)	<u>(1.01, 17.1)</u>	<u>(2.20, 37.4)</u>	<u>(1.09, 8.59)</u>	<u>(1.01, 10.1)</u>	<u>(5.47, 10.3)</u>	<u>(6.80, 14.1)</u>	<u>(2.90, 8.85)</u>
5 mg	(0.28, 13.6)	(0.58, 37.2)	(0.29, 28.5)	3.78	1.33	1.33	1.33		<u>(4.94, 10.9)</u>	<u>(3.10, 9.65)</u>	<u>(5.03, 8.84)</u>	(0.67, 6.42)	<u>(2.40, 6.46)</u>	(0.19, 6.60)	<u>(1.01, 17.1)</u>	<u>(2.20, 37.4)</u>	<u>(1.09, 8.59)</u>	<u>(1.01, 10.1)</u>	<u>(5.47, 10.3)</u>	<u>(6.80, 14.1)</u>	<u>(2.90, 8.85)</u>
Udenafil	2.20	0.86	0.84	1.11	1.11	1.11	1.11		<u>(4.94, 10.9)</u>	<u>(3.10, 9.65)</u>	<u>(5.03, 8.84)</u>	(0.67, 6.42)	<u>(2.40, 6.46)</u>	(0.19, 6.60)	<u>(1.01, 17.1)</u>	<u>(2.20, 37.4)</u>	<u>(1.09, 8.59)</u>	<u>(1.01, 10.1)</u>	<u>(5.47, 10.3)</u>	<u>(6.80, 14.1)</u>	<u>(2.90, 8.85)</u>
100 mg	(0.78, 6.53)	(0.12, 4.52)	(0.11, 4.78)	2.20	1.11	1.11	1.11		<u>(4.94, 10.9)</u>	<u>(3.10, 9.65)</u>	<u>(5.03, 8.84)</u>	(0.67, 6.42)	<u>(2.40, 6.46)</u>	(0.19, 6.60)	<u>(1.01, 17.1)</u>	<u>(2.20, 37.4)</u>	<u>(1.09, 8.59)</u>	<u>(1.01, 10.1)</u>	<u>(5.47, 10.3)</u>	<u>(6.80, 14.1)</u>	<u>(2.90, 8.85)</u>
Udenafil	0.40	0.39	1.00	1.32	1.32	1.32	1.32		<u>(4.94, 10.9)</u>	<u>(3.10, 9.65)</u>	<u>(5.03, 8.84)</u>	(0.67, 6.42)	<u>(2.40, 6.46)</u>	(0.19, 6.60)	<u>(1.01, 17.1)</u>	<u>(2.20, 37.4)</u>	<u>(1.09, 8.59)</u>	<u>(1.01, 10.1)</u>	<u>(5.47, 10.3)</u>	<u>(6.80, 14.1)</u>	<u>(2.90, 8.85)</u>
200 mg	(0.06, 2.05)	(0.05, 2.17)	(0.20, 3.55)	0.39	1.32	1.32	1.32		<u>(4.94, 10.9)</u>	<u>(3.10, 9.65)</u>	<u>(5.03, 8.84)</u>	(0.67, 6.42)	<u>(2.40, 6.46)</u>	(0.19, 6.60)	<u>(1.01, 17.1)</u>	<u>(2.20, 37.4)</u>	<u>(1.09, 8.59)</u>	<u>(1.01, 10.1)</u>	<u>(5.47, 10.3)</u>	<u>(6.80, 14.1)</u>	<u>(2.90, 8.85)</u>
Udenafil	0.99	2.52	3.29	1.71	1.71	1.71	1.71		<u>(4.94, 10.9)</u>	<u>(3.10, 9.65)</u>	<u>(5.03, 8.84)</u>	(0.67, 6.42)	<u>(2.40, 6.46)</u>	(0.19, 6.60)	<u>(1.01, 17.1)</u>	<u>(2.20, 37.4)</u>	<u>(1.09, 8.59)</u>	<u>(1.01, 10.1)</u>	<u>(5.47, 10.3)</u>	<u>(6.80, 14.1)</u>	<u>(2.90, 8.85)</u>
50 mg	(0.37, 2.41)	(0.80, 7.10)	(1.00, 9.68)	2.54	1.71	1.71	1.71		<u>(4.94, 10.9)</u>	<u>(3.10, 9.65)</u>	<u>(5.03, 8.84)</u>	(0.67, 6.42)	<u>(2.40, 6.46)</u>	(0.19, 6.60)	<u>(1.01, 17.1)</u>	<u>(2.20, 37.4)</u>	<u>(1.09, 8.59)</u>	<u>(1.01, 10.1)</u>	<u>(5.47, 10.3)</u>	<u>(6.80, 14.1)</u>	<u>(2.90, 8.85)</u>
Udenafil	2.54	3.35	4.55	1.70	1.70	1.70	1.70		<u>(4.94, 10.9)</u>	<u>(3.10, 9.65)</u>	<u>(5.03, 8.84)</u>	(0.67, 6.42)	<u>(2.40, 6.46)</u>	(0.19, 6.60)	<u>(1.01, 17.1)</u>	<u>(2.20, 37.4)</u>	<u>(1.09, 8.59)</u>	<u>(1.01, 10.1)</u>	<u>(5.47, 10.3)</u>	<u>(6.80, 14.1)</u>	<u>(2.90, 8.85)</u>
75 mg	(0.68, 7.65)	<u>(0.89, 10.2)</u>	<u>(1.42, 42.7)</u>	3.35	1.70	1.70	1.70		<u>(4.94, 10.9)</u>	<u>(3.10, 9.65)</u>	<u>(5.03, 8.84)</u>	(0.67, 6.42)	<u>(2.40, 6.46)</u>	(0.19, 6.60)	<u>(1.01, 17.1)</u>	<u>(2.20, 37.4)</u>	<u>(1.09, 8.59)</u>	<u>(1.01, 10.1)</u>	<u>(5.47, 10.3)</u>	<u>(6.80, 14.1)</u>	<u>(2.90, 8.85)</u>
Vardenafil	1.31	<u>(0.97, 1.80)</u>	<u>(0.31, 0.87)</u>	4.31	1.70	1.70	1.70		<u>(4.94, 10.9)</u>	<u>(3.10, 9.65)</u>	<u>(5.03, 8.84)</u>	(0.67, 6.42)	<u>(2.40, 6.46)</u>	(0.19, 6.60)	<u>(1.01, 17.1)</u>	<u>(2.20, 37.4)</u>	<u>(1.09, 8.59)</u>	<u>(1.01, 10.1)</u>	<u>(5.47, 10.3)</u>	<u>(6.80, 14.1)</u>	<u>(2.90, 8.85)</u>
10 mg		<u>(0.97, 1.80)</u>	<u>(0.31, 0.87)</u>	4.31	1.70	1.70	1.70		<u>(4.94, 10.9)</u>	<u>(3.10, 9.65)</u>	<u>(5.03, 8.84)</u>	(0.67, 6.42)	<u>(2.40, 6.46)</u>	(0.19, 6.60)	<u>(1.01, 17.1)</u>	<u>(2.20, 37.4)</u>	<u>(1.09, 8.59)</u>	<u>(1.01, 10.1)</u>	<u>(5.47, 10.3)</u>	<u>(6.80, 14.1)</u>	<u>(2.90, 8.85)</u>
Vardenafil				4.31	1.70	1.70	1.70		<u>(4.94, 10.9)</u>	<u>(3.10, 9.65)</u>	<u>(5.03, 8.84)</u>	(0.67, 6.42)	<u>(2.40, 6.46)</u>	(0.19, 6.60)	<u>(1.01, 17.1)</u>	<u>(2.20, 37.4)</u>	<u>(1.09, 8.59)</u>	<u>(1.01, 10.1)</u>	<u>(5.47, 10.3)</u>	<u>(6.80, 14.1)</u>	<u>(2.90, 8.85)</u>
20 mg				4.31	1.70	1.70	1.70		<u>(4.94, 1</u>												

16. ANÁLISE DE *NODE-SPLITTING* DA METANÁLISE EM REDE DE SEGURANÇA – RUBOR

Name	Direct Effect	Indirect Effect	Overall	P-Value
Avanafil 100 mg, Sildenafil 50 mg	0.45 (-1.17, 1.90)	0.38 (-0.62, 1.22)	0.39 (-0.41, 1.17)	0.91
Avanafil 200 mg, Sildenafil 50 mg	0.25 (-1.35, 1.62)	0.10 (-0.73, 0.98)	0.17 (-0.61, 0.92)	0.81
Avanafil 50 mg, Sildenafil 50 mg	0.34 (-1.30, 1.87)	0.37 (-0.83, 1.41)	0.49 (-0.52, 1.40)	0.97
Mirodenafil 100 mg, Mirodenafil 50 mg	-0.16 (-1.10, 0.76)	-0.10 (-2.57, 3.66)	-0.23 (-1.09, 0.65)	0.98
Placebo, Sildenafil 100 mg	1.81 (1.41, 2.25)	2.72 (1.91, 3.66)	1.99 (1.60, 2.39)	0.07
Placebo, Sildenafil 50 mg	1.86 (1.56, 2.09)	2.43 (1.23, 3.20)	1.89 (1.62, 2.18)	0.3
Placebo, Tadalafil 10 mg	0.93 (-1.02, 2.61)	0.85 (-0.73, 2.11)	0.82 (-0.40, 1.86)	0.98
Placebo, Tadalafil 20 mg	1.61 (0.94, 2.35)	1.08 (0.27, 1.76)	1.40 (0.88, 1.86)	0.28
Placebo, Vardenafil 10 mg	1.95 (1.68, 2.34)	1.01 (-2.36, 5.61)	1.99 (1.70, 2.33)	0.6
Placebo, Vardenafil 20 mg	2.01 (1.86, 2.85)	0.86 (-0.58, 2.12)	2.10 (1.92, 2.65)	0.08
Sildenafil 100 mg, Sildenafil 25 mg	-0.59 (-1.09, 0.04)	0.84 (-0.42, 2.52)	-0.24 (-0.80, 0.31)	0.06
Sildenafil 100 mg, Sildenafil 50 mg	0.14 (-0.27, 0.70)	-0.51 (-0.95, -0.01)	-0.09 (-0.52, 0.31)	0.05
Sildenafil 100 mg, Tadalafil 20 mg	-1.06 (-2.08, -0.06)	-0.38 (-1.12, 0.36)	-0.60 (-1.22, -0.02)	0.27
Sildenafil 100 mg, Tadalafil 5 mg	-0.66 (-2.30, 0.84)	-1.84 (-3.97, -0.37)	-1.24 (-3.38, -0.15)	0.27
Sildenafil 100 mg, Vardenafil 20 mg	-1.00 (-2.27, 0.51)	0.38 (-0.04, 0.98)	0.28 (-0.23, 0.79)	0.06
Sildenafil 25 mg, Sildenafil 50 mg	0.48 (0.04, 1.16)	-0.24 (-0.87, 0.34)	0.20 (-0.41, 0.71)	0.05
Sildenafil 50 mg, Tadalafil 10 mg	-1.19 (-2.62, 0.18)	-0.80 (-2.56, 0.60)	-1.07 (-2.19, -0.04)	0.73
Sildenafil 50 mg, Tadalafil 20 mg	-0.58 (-1.99, 0.64)	-0.48 (-1.07, 0.11)	-0.50 (-1.03, 0.02)	0.86
Sildenafil 50 mg, Tadalafil 5 mg	-1.62 (4.07, -0.31)	-0.30 (-1.89, 0.89)	-1.15 (-3.41, -0.03)	0.18
Sildenafil 50 mg, Vardenafil 10 mg	-0.16 (-3.47, 3.32)	0.11 (-0.32, 0.56)	0.10 (-0.29, 0.52)	0.87
Tadalafil 10 mg, Tadalafil 20 mg	0.54 (-1.06, 2.00)	0.64 (-0.70, 1.67)	0.55 (-0.52, 1.82)	0.89
Tadalafil 10 mg, Tadalafil 5 mg	-0.70 (-3.00, 1.78)	0.63 (-1.32, 2.82)	-0.13 (-1.81, 1.42)	0.29
Tadalafil 20 mg, Tadalafil 5 mg	0.12 (-1.64, 1.65)	-1.15 (-3.55, 0.28)	-0.62 (-3.25, 0.48)	0.22
Tadalafil 20 mg, Vardenafil 20 mg	-0.48 (-2.03, 0.87)	1.00 (0.52, 1.61)	0.87 (0.31, 1.49)	0.07
Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg	0.30 (-0.05, 0.64)	-0.25 (-1.24, 0.75)	0.27 (-0.03, 0.59)	0.29

17. DIAGRAMA DA REDE DE SEGURANÇA CONSIDERANDO A OCORRÊNCIA DE RUBOR PARA OS iPDE5 EM DIFERENTES DOSAGENS



NOTA: cada nó representa uma intervenção. A espessura das linhas é proporcional ao número de estudos para cada par de comparação. A: avanafila 50 mg; B: avanafila 100 mg; C: avanafila 200 mg; D: vardenafila 5 mg; E: vardenafila 10 mg; F: vardenafila 20 mg; G: sildenafil 50 mg; H: sildenafil 100 mg; I: tadalafila 20 mg; J: tadalafila 10 mg; K: tadalafila 2,5 mg; L: tadalafila 5 mg; M: sildenafil 25 mg; N: lodenafila 40 mg; O: lodenafila 80 mg; P: udenafila 75 mg; Q: udenafila 50 mg; R: udenafila 200 mg; S: udenafila 100 mg; T: mirodenafila 150 mg; U: mirodenafila 50 mg; V: mirodenafila 100 mg; X: placebo.

18. LISTA DE ESTUDOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE EM REDE DE SEGURANÇA – CEFALÉIA

Study ID	Group allocation	Blinding	Study size	Investigational drugs
Albuquerque, 2005	Randomized	Unknown	120	Sildenafil 50 mg, Placebo
Bai WJ, 2015	Randomized	Open	748	Tadalafil 20 mg, Sildenafil 100 mg
Becher, 2002	Randomized	Double blind	143	Sildenafil 50 mg, Placebo
Benard F, 2010	Randomized	Double blind	162	Sildenafil 50 mg, Placebo
Boulton, 2001	Randomized	Double blind	219	Sildenafil 50 mg, Placebo
Brock, 2003 + Nehra, 2005	Randomized	Double blind	440	Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg, Placebo
Broderick GA, 2010	Randomized	Double blind	716	Tadalafil 20 mg, Tadalafil 5 mg, Tadalafil 2.5 mg, Tadalafil 10 mg, Placebo
Buvat J, 2013 + Hatzimouratidis K, 2014	Randomized	Open	770	Tadalafil 5 mg, Sildenafil 50 mg, Tadalafil 10 mg
Carrier, 2005	Randomized	Double blind	253	Tadalafil 20 mg, Placebo, Tadalafil 10 mg
Carson, 2004	Randomized	Double blind	463	Vardenafil 10 mg, Placebo
Cavallini, 2005	Randomized	Double blind	73	Sildenafil 100 mg, Placebo
Chen, 2001	Randomized	Double blind	236	Sildenafil 50 mg, Placebo
Chen, 2004	Randomized	Double blind	196	Tadalafil 20 mg, Placebo, Tadalafil 10 mg
Choi, 2003	Randomized	Double blind	133	Sildenafil 50 mg, Placebo
Choi, 2006	Randomized	Double blind	121	Tadalafil 20 mg, Placebo
Chung JH, 2013	Randomized	Double blind	134	Mirodenafil 50 mg, Placebo
De Tejada, 2002	Randomized	Double blind	216	Tadalafil 20 mg, Tadalafil 10 mg, Placebo
DeBusk, 2004	Randomized	Double blind	151	Sildenafil 50 mg, Placebo
Derry, 1998	Randomized	Double blind	27	Sildenafil 50 mg, Placebo
Eardley, 2004	Randomized	Double blind	220	Tadalafil 20 mg, Placebo
Egerdie RB, 2012	Randomized	Double blind	606	Tadalafil 5 mg, Tadalafil 2.5 mg, Placebo
Fisher, 2005	Randomized	Double blind	229	Vardenafil 10 mg, Placebo
Fox, 2003	Randomized	Double blind	144	Sildenafil 100 mg, Placebo
Gacci M, 2012	Randomized	Double blind	60	Vardenafil 10 mg, Placebo
Gittelman M, 2010	Randomized	Double blind	327	Vardenafil 10 mg, Placebo
Giuliano, 2007	Randomized	Double blind	186	Tadalafil 10 mg, Placebo
Glina S, 2009 (a)	Randomized	Double blind	129	Sildenafil 50 mg, Placebo
Glina S, 2009 (b)	Randomized	Double blind	319	Lodenafil 40 mg, Lodenafil 80 mg, Placebo
Goldstein I, 2012 (a)	Randomized	Double blind	375	Avanafil 200 mg, Avanafil 100 mg, Placebo
Goldstein I, 2012 (b)	Randomized	Double blind	622	Avanafil 50 mg, Avanafil 200 mg, Avanafil 100 mg, Placebo
Goldstein, 1998	Randomized	Double blind	501	Sildenafil 25 mg, Sildenafil 100 mg, Sildenafil 50 mg, Placebo
Goldstein, 2003	Randomized	Double blind	452	Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg, Placebo
Gomez, 2002	Randomized	Double blind	158	Sildenafil 50 mg, Placebo
Govier, 2003	Randomized	Double blind	215	Tadalafil 20 mg, Sildenafil 50 mg
Guo, 2006	Randomized	Double blind	367	Tadalafil 20 mg, Tadalafil 10 mg, Placebo

Study ID	Group allocation	Blinding	Study size	Investigational drugs
Hartmann, 1999	Randomized	Double blind	315	Sildenafil 25 mg, Placebo
Hatzichristou, 2004	Randomized	Single blind	323	Vardenafil 10 mg, Placebo
Hellstrom WJ, 2013	Randomized	Single blind	415	Avanafil 50 mg, Avanafil 200 mg, Avanafil 100 mg, Sildenafil 50 mg, Placebo
Hellstrom WJ, 2015	Randomized	Double blind	414	Avanafil 200 mg, Avanafil 100 mg, Placebo
Hellstrom, 2002	Randomized	Double blind	805	Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg, Vardenafil 5 mg, Placebo
Hussain, 2001	Randomized	Unknown	30	Sildenafil 50 mg, Placebo
Incrocci, 2001	Randomized	Unknown	60	Sildenafil 50 mg, Placebo
Incrocci, 2003	Randomized	Unknown	60	Sildenafil 50 mg, Placebo
Incrocci, 2006	Randomized	Double blind	120	Tadalafil 20 mg, Placebo
Ishii, 2006	Randomized	Double blind	790	Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg, Placebo
Kennedy SH, 2011	Randomized	Double blind	185	Sildenafil 50 mg, Placebo
Kongkanand, 2003	Randomized	Double blind	125	Sildenafil 50 mg, Placebo
Levinson, 2003	Randomized	Double blind	254	Sildenafil 50 mg, Placebo
Loran OB, 2009	Randomized	Double blind	288	Sildenafil 100 mg, Sildenafil 50 mg, Placebo
Mahon, 2005	Randomized	Double blind	32	Sildenafil 50 mg, Placebo
Martin-Morales A, 2011	Randomized	Double blind	313	Vardenafil 10 mg, Placebo
Martin-Morales A, 2014	Randomized	Double blind	127	Vardenafil 10 mg, Placebo
Martin-Morales, 2007	Randomized	Double blind	129	Vardenafil 10 mg, Placebo
McMahon, 2005	Randomized	Double blind	140	Tadalafil 20 mg, Placebo
Meuleman, 2001	Randomized	Double blind	315	Sildenafil 25 mg, Placebo
Moncada I, 2009	Randomized	Double blind	817	Sildenafil 50 mg, Placebo
Montorsi F, 2011	Randomized	Double blind	215	Tadalafil 5 mg, Placebo
Montorsi F, 2014	Randomized	Double blind	422	Tadalafil 20 mg, Tadalafil 5 mg, Placebo
Montorsi, 1999	Randomized	Double blind	514	Sildenafil 25 mg, Sildenafil 100 mg, Sildenafil 50 mg, Placebo
Montorsi, 2000	Randomized	Double blind	60	Sildenafil 100 mg, Placebo
Montorsi, 2004	Randomized	Double blind	303	Tadalafil 20 mg, Placebo
Montorsi, 2004 (b)	Randomized	Double blind	732	Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg, Placebo
Montorsi, 2008	Randomized	Double blind	628	Vardenafil 10 mg, Vardenafil, Placebo
Moon KH, 2015	Randomized	Double blind	346	Udenafil 50 mg, Udenafil 75 mg, Placebo
Mulhall JP, 2013	Randomized	Double blind	286	Avanafil 200 mg, Avanafil 100 mg, Placebo
Nagao, 2004	Randomized	Double blind	283	Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg, Vardenafil 5 mg, Placebo
Ng 2008	Randomized	Double blind	74	Vardenafil 10 mg, Placebo
Nurnberg, 2003	Randomized	Double blind	90	Sildenafil 50 mg, Placebo
Olsson, 2001	Randomized	Double blind	274	Sildenafil 50 mg, Placebo
Padma-Nathan, 2003	Randomized	Double blind	228	Sildenafil 100 mg, Placebo
Paick JS, 2009	Randomized	Double blind	158	Udenafil 100 mg, Udenafil 200 mg, Placebo
Paick JS, 2010	Randomized	Double blind	107	Mirodenafil 100 mg, Placebo

Study ID	Group allocation	Blinding	Study size	Investigational drugs
Paick, 2008 (a)	Randomized	Double blind	223	Mirodenafil 100 mg, Mirodenafil 50 mg, Placebo
Paick, 2008 (b)	Randomized	Double blind	119	Mirodenafil 100 mg, Mirodenafil 50 mg, Mirodenafil 150 mg, Placebo
Paick, 2008 (c)	Randomized	Double blind	167	Udenafil 100 mg, Udenafil 200 mg, Placebo
Park HJ, 2010 (a)	Randomized	Double blind	108	Mirodenafil 100 mg, Placebo
Park HJ, 2010 (b)	Randomized	Double blind	103	Udenafil 100 mg, Placebo
Park HJ, 2017	Randomized	Double blind	158	Avanafil 50 mg, Avanafil 200 mg, Avanafil 100 mg, Placebo
Park SY, 2015	Randomized	Double blind	73	Udenafil 50 mg, Placebo
Pickering, 2004	Randomized	Double blind	568	Sildenafil 50 mg, Placebo
Porst H, 2011	Randomized	Double blind	325	Tadalafil 5 mg, Placebo
Porst, 2001	Randomized	Double blind	573	Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg, Vardenafil 5 mg, Placebo
Porst, 2003	Randomized	Double blind	348	Tadalafil 20 mg, Placebo
Porst, 2006 (a)	Randomized	Double blind	268	Tadalafil 5 mg, Tadalafil 10 mg, Placebo
Price, 1998	Randomized	Double blind	63	Sildenafil 25 mg, Sildenafil 50 mg, Placebo
Rajfer, 2007	Randomized	Double blind	287	Tadalafil 5 mg, Tadalafil 2.5 mg, Placebo
Ralph, 2007	Randomized	Double blind	611	Vardenafil 10 mg, Placebo
Roehrborn, 2008	Randomized	Double blind	1054	Tadalafil 20 mg, Tadalafil 5 mg, Tadalafil 2.5 mg, Tadalafil 10 mg, Placebo
Rose, 2005	Randomized	Open	120	Tadalafil 20 mg, Placebo
Rosen, 2004	Randomized	Double blind	223	Tadalafil 20 mg, Placebo, Tadalafil 10 mg
Rosenberg MT, 2009	Randomized	Double blind	318	Vardenafil 10 mg, Placebo
Rubio-Aurioles E, 2011	Randomized	Open	1053	Tadalafil 20 mg, Sildenafil 100 mg, Tadalafil 5 mg
Safarinejad MR, 2009 (b)	Randomized	Double blind	266	Sildenafil 100 mg, Placebo
Safarinejad MR, 2010	Randomized	Double blind	231	Sildenafil 100 mg, Placebo
Safarinejad, 2004	Randomized	Double blind	282	Sildenafil 100 mg, Placebo
Sailan, 2006	Randomized	Double blind	132	Tadalafil 20 mg, Placebo
Schneider T, 2011	Randomized	Double blind	144	Vardenafil 10 mg, Placebo
Seftel, 2004	Randomized	Double blind	207	Tadalafil 20 mg, Placebo
Seibel, 2002	Randomized	Double blind	41	Sildenafil 50 mg, Placebo
Seidman, 2011	Randomized	Double blind	152	Sildenafil 50 mg, Placebo
Skoumal, 2004	Randomized	Double blind	409	Tadalafil 20 mg, Placebo
Sperling H, 2010	Randomized	Double blind	342	Vardenafil 10 mg, Placebo
Stief, 2008	Randomized	Double blind	222	Vardenafil 10 mg, Placebo
Stuckey, 2003	Randomized	Double blind	191	Sildenafil 50 mg, Placebo
Tan HM, 2008	Randomized	Double blind	334	Vardenafil 10 mg, Placebo
Tan, 2000	Randomized	Double blind	254	Sildenafil 50 mg, Placebo
Tolra, 2006	Randomized	Open	270	Vardenafil 20 mg, Sildenafil 100 mg, Tadalafil 20 mg
Turk S, 2010	Randomized	Open	64	Vardenafil 10 mg, Sildenafil 50 mg
Valiquette L, 2008	Randomized	Double blind	449	Vardenafil 20 mg, Placebo
Watkins Bruner D, 2011	Randomized	Double blind	115	Sildenafil 50 mg, Placebo
Yip, 2006	Randomized	Double blind	242	Tadalafil 20 mg, Placebo

Study ID	Group allocation	Blinding	Study size	Investigational drugs
Young, 1999	Randomized	Double blind	329	Sildenafil 50 mg, Placebo
Young, 2002 (a)	Randomized	Double blind	246	Sildenafil 50 mg, Placebo
Young, 2002 (b)	Randomized	Double blind	195	Sildenafil 50 mg, Placebo
Young, 2005 (a)	Randomized	Double blind	243	Tadalafil 20 mg, Placebo, Tadalafil 10 mg
Zhao C, 2011	Randomized	Double blind	237	Udenafil 50 mg, Udenafil 25 mg, Udenafil 75 mg, Placebo
Zhao C, 2012	Randomized	Unknown	200	Avanafil 200 mg, Avanafil 100 mg, Placebo
Zonana Farca E, 2008	Randomized	Double blind	95	Sildenafil 50 mg, Placebo

19. ANÁLISE DE CONSISTÊNCIA DA METANÁLISE EM REDE DE SEGURANÇA – CEFALEIA

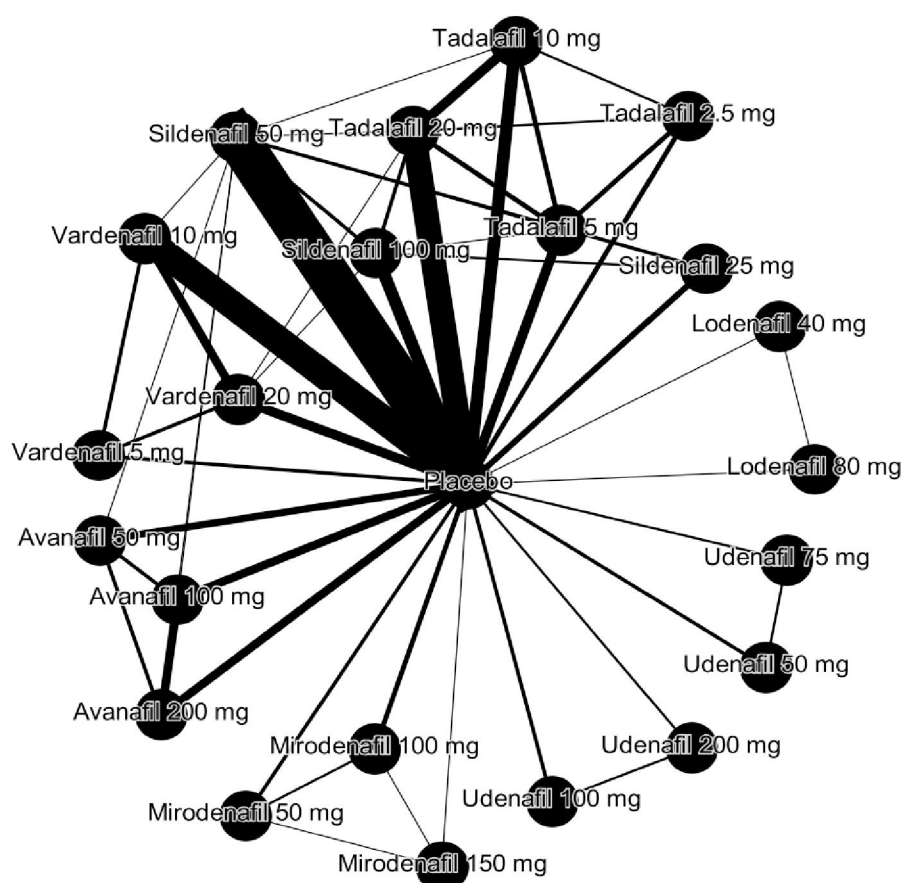
Avanafil 100 mg	2.26	1.01	0.80	1.42	1.71	5.86	1.00	0.31	1.23	0.72	1.10	0.79	0.43	1.01	0.61	0.38	1.32	0.98	1.78	1.15	1.49	0.59	
	(1.38, 3.79)	(0.42, 2.21)	(0.23, 2.54)	(0.41, 4.63)	(0.45, 5.89)	(0.94, 36.1)	(0.27, 4.09)	(0.14, 0.60)	(0.53, 2.60)	(0.31, 1.54)	(0.51, 2.20)	(0.35, 1.77)	(0.17, 1.13)	(0.45, 2.09)	(0.26, 1.34)	(0.08, 2.31)	(0.28, 6.87)	(0.16, 7.49)	(0.28, 16.9)	(0.52, 2.44)	(0.66, 3.22)	(0.25, 1.41)	
Avanafil 200 mg	0.45	0.35	0.63	0.75	0.44	2.57	0.44	0.13	0.54	0.32	0.49	0.35	0.19	0.44	0.27	0.18	0.58	0.43	0.77	0.51	0.65	0.26	
	(0.29, 0.93)	(0.10, 1.12)	(0.19, 1.93)	(0.20, 2.63)	(0.44, 15.0)	(0.12, 1.84)	0.10	(0.07, 0.25)	(0.25, 0.99)	(0.14, 0.65)	(0.24, 0.91)	(0.16, 0.72)	(0.08, 0.46)	(0.22, 0.86)	(0.12, 0.56)	(0.03, 0.98)	(0.13, 2.97)	(0.07, 3.61)	(0.12, 7.81)	(0.25, 1.01)	(0.31, 1.33)	(0.11, 0.59)	
	Avanafil 50 mg	0.81	1.46	1.71	6.01	1.01	0.10	0.30	1.21	0.72	1.10	0.78	0.43	0.99	0.60	0.39	1.33	0.96	1.76	1.14	1.46	0.59	
		(0.19, 2.88)	(0.36, 5.05)	(0.40, 6.96)	(0.86, 38.7)	(0.24, 4.72)	0.10	(0.12, 0.8)	(0.46, 3.20)	(0.25, 1.91)	(0.43, 2.75)	(0.29, 2.15)	(0.14, 1.31)	(0.38, 2.57)	(0.23, 1.63)	(0.06, 2.54)	(0.24, 7.77)	(0.15, 9.43)	(0.25, 18.5)	(0.44, 3.03)	(0.57, 4.02)	(0.21, 1.73)	
		Lodenafil 40 mg	1.78	2.21	7.81	1.35	0.10	0.39	1.54	0.88	1.38	1.01	0.56	1.27	0.77	0.48	1.69	1.21	2.10	1.47	1.88	0.76	
			(0.83, 4.02)	(0.49, 8.94)	(1.10, 49.8)	(0.29, 6.03)	0.10	(0.16, 0.96)	(0.56, 4.39)	(0.32, 2.62)	(0.54, 3.80)	(0.38, 2.91)	(0.18, 1.83)	(0.49, 3.63)	(0.29, 2.26)	(0.09, 3.34)	(0.33, 10.4)	(0.17, 12.3)	(0.30, 26.1)	(0.57, 4.13)	(0.71, 5.45)	(0.27, 2.34)	
			Lodenafil 80 mg	1.23	4.30	0.74	0.10	0.22	0.86	0.50	0.78	0.56	0.31	0.71	0.43	0.27	0.93	0.69	1.22	0.82	1.05	0.42	
				(0.29, 4.66)	(0.64, 25.9)	(0.15, 3.09)	0.10	(0.09, 0.54)	(0.31, 2.29)	(0.18, 1.40)	(0.30, 1.97)	(0.21, 1.54)	(0.11, 0.99)	(0.27, 1.86)	(0.16, 1.17)	(0.05, 1.68)	(0.19, 5.56)	(0.10, 6.68)	(0.17, 14.3)	(0.32, 2.17)	(0.39, 2.87)	(0.15, 1.23)	
			Mirodenafil 1 100 mg	3.53	0.60	0.10	0.10	0.18	0.73	0.42	0.67	0.49	0.27	0.61	0.37	0.24	0.81	0.56	1.06	0.68	0.87	0.36	
				(0.80, 16.6)	(0.21, 1.70)	0.10	0.06, 0.50	(0.23, 2.08)	(0.13, 1.26)	(0.21, 1.84)	(0.14, 1.44)	0.07, 0.9	(0.19, 1.77)	(0.11, 1.07)	(0.04, 1.38)	(0.14, 4.80)	(0.09, 5.41)	(0.14, 9.92)	(0.22, 2.15)	(0.28, 2.80)	(0.10, 1.23)		
				Mirodenafil 1 150 mg	0.17	0.05	0.21	0.12	0.19	0.14	0.08	0.18	0.11	0.07	0.07	0.24	0.16	0.32	0.20	0.26	0.10	0.10	
					(0.03, 0.83)	0.10	0.01, 0.26	(0.04, 0.96)	(0.02, 0.63)	(0.04, 0.9)	(0.03, 0.70)	(0.01, 0.41)	(0.03, 0.87)	(0.02, 0.55)	(0.01, 0.56)	(0.03, 1.93)	(0.02, 2.13)	(0.03, 3.92)	(0.04, 1.02)	(0.05, 1.31)	(0.02, 0.55)		
					Mirodenafil 1 50 mg	0.31	0.09	0.31	1.21	0.70	1.09	0.81	0.46	1.01	0.62	0.38	1.34	0.90	1.67	1.17	1.49	0.59	
						0.09, 0.96)	(0.34, 4.02)	0.10	0.19, 2.36)	(0.30, 3.44)	(0.21, 2.64)	(0.10, 1.60)	(0.27, 3.29)	(0.16, 2.02)	(0.07, 2.78)	(0.24, 9.16)	(0.14, 9.04)	(0.23, 19.1)	(0.30, 4.02)	(0.38, 5.10)	(0.14, 2.22)		
						4.02	2.33																
						2.91, 5.41)	(1.52, 3.47)	(2.92, 4.49)	(1.81, 3.76)														
						Sildenafil 100 mg	0.59	0.90	0.64	0.36	0.82	0.50	0.32, 0.79)	(0.56, 1.22)	(0.37, 0.91)	1.11	0.63	1.40	0.85	1.37	2.43	1.63	
						Sildenafil 25 mg	1.53	1.09	0.63	0.40	0.91	0.55	0.37, 0.83)	(0.66, 1.26)	(0.37, 0.91)	1.11	0.63	1.40	0.85	1.37	2.43	1.63	
						Sildenafil 50 mg	0.72	0.40	0.91	0.55	0.37, 0.83)	(0.66, 1.26)	(0.37, 0.91)	1.11	0.63	1.40	0.85	1.37	2.43	1.63	1.63	1.63	
						Tadalafil 10 mg	0.55	0.77	0.51	0.35	0.51	0.35	0.21, 0.75)	(0.66, 1.26)	(0.37, 0.91)	1.11	0.63	1.40	0.85	1.37	2.43	1.63	
						Tadalafil 2.5 mg	1.39	0.92	0.59	0.35	0.51	0.35	0.21, 0.75)	(0.66, 1.26)	(0.37, 0.91)	1.11	0.63	1.40	0.85	1.37	2.43	1.63	
						Tadalafil 20 mg	0.61	0.39	0.25	0.16	0.10	0.07	0.03, 0.16)	(0.10, 0.34)	(0.06, 0.21)	0.04	0.03	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	
						Tadalafil 5 mg	0.65	0.28	0.18	0.10	0.07	0.03, 0.16)	(0.10, 0.34)	(0.06, 0.21)	0.04	0.03	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	
						Udenafil 100 mg	0.35	0.28	0.18	0.10	0.07	0.03, 0.16)	(0.10, 0.34)	(0.06, 0.21)	0.04	0.03	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	
						Udenafil 200 mg	0.71	0.50	0.30	0.18	0.10	0.07	0.03, 0.16)	(0.10, 0.34)	(0.06, 0.21)	0.04	0.03	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	
						Udenafil 50 mg	1.79	1.51	0.90	0.50	0.30	0.18	0.10	0.07	0.03, 0.16)	(0.10, 0.34)	(0.06, 0.21)	0.04	0.03	0.02	0.01	0.01	
						Udenafil 75 mg	0.81	0.63	0.38	0.22	0.13	0.08	0.05, 0.18)	(0.08, 0.28)	(0.05, 0.18)	0.03	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	
						Vardenafil 10 mg	1.30	1.02, 1.74)	0.32, 0.85)	0.40	0.25, 0.66)	0.40	0.25, 0.66)	0.40	0.25, 0.66)	0.40	0.25, 0.66)	0.40	0.25, 0.66)	0.40	0.25, 0.66)	0.40	0.25, 0.66)
						Vardenafil 20 mg	0.40	0.25, 0.66)	0.40	0.25, 0.66)	0.40	0.25, 0.66)	0.40	0.25, 0.66)	0.40	0.25, 0.66)	0.40	0.25, 0.66)	0.40	0.25, 0.66)	0.40	0.25, 0.66)	

20. ANÁLISE DE *NODE-SPLITTING* DA METANÁLISE EM REDE DE SEGURANÇA – CEFALEIA

Name	Direct Effect	Indirect Effect	Overall	P-Value
Avanafil 100 mg, Sildenafil 50 mg	0.09 (-1.95, 1.68)	0.03 (-0.75, 0.83)	0.09 (-0.67, 0.79)	0.99
Avanafil 200 mg, Sildenafil 50 mg	-0.57 (-2.67, 1.06)	-0.74 (-1.47, 0.06)	-0.72 (-1.42, -0.09)	0.88
Avanafil 50 mg, Sildenafil 50 mg	0.12 (-2.00, 1.87)	0.15 (-0.80, 1.05)	0.10 (-0.84, 1.01)	0.97
Mirodenafil 100 mg, Mirodenafil 50 mg	-0.48 (-1.75, 0.60)	-1.00 (-3.34, 1.73)	-0.50 (-1.56, 0.53)	0.69
Placebo, Sildenafil 100 mg	1.47 (1.10, 1.82)	1.22 (0.40, 1.86)	1.39 (1.07, 1.69)	0.47
Placebo, Sildenafil 50 mg	1.30 (1.06, 1.55)	1.24 (0.61, 1.87)	1.28 (1.07, 1.50)	0.87
Placebo, Tadalafil 10 mg	1.09 (0.67, 1.51)	0.40 (-0.51, 1.11)	0.95 (0.59, 1.33)	0.09
Placebo, Tadalafil 20 mg	1.16 (0.86, 1.49)	1.36 (0.76, 1.90)	1.19 (0.92, 1.48)	0.57
Placebo, Tadalafil 5 mg	0.50 (-0.02, 1.00)	1.05 (0.28, 1.66)	0.69 (0.32, 1.06)	0.17
Placebo, Vardenafil 10 mg	1.35 (1.09, 1.62)	1.05 (0.28, 1.66)	1.33 (1.06, 1.62)	0.59
Placebo, Vardenafil 20 mg	1.58 (1.23, 1.94)	1.05 (0.28, 1.66)	1.57 (1.24, 1.94)	0.51
Sildenafil 100 mg, Sildenafil 25 mg	-0.41 (-0.96, 0.12)	-1.04 (-1.69, -0.31)	-0.54 (-1.00, -0.10)	0.15
Sildenafil 100 mg, Sildenafil 50 mg	-0.32 (-0.86, 0.17)	-0.20 (-0.38, 0.43)	-0.10 (-0.45, 0.25)	0.32
Sildenafil 100 mg, Tadalafil 20 mg	-0.17 (-0.93, 0.60)	-0.19 (-0.64, 0.27)	-0.20 (-0.58, 0.20)	0.97
Sildenafil 100 mg, Tadalafil 5 mg	-0.32 (-1.34, 0.69)	-0.81 (-1.30, -0.34)	-0.70 (-1.15, -0.24)	0.34
Sildenafil 100 mg, Vardenafil 20 mg	0.30 (-1.20, 0.69)	0.19 (-0.29, 0.68)	0.18 (-0.26, 0.69)	0.66
Sildenafil 25 mg, Sildenafil 50 mg	0.31 (-0.27, 0.81)	0.53 (0.06, 1.01)	0.43 (0.04, 0.87)	0.42
Sildenafil 50 mg, Tadalafil 10 mg	-0.87 (-1.78, 0.00)	-0.12 (-0.57, 0.34)	-0.33 (-0.72, 0.08)	0.12
Sildenafil 50 mg, Tadalafil 20 mg	0.26 (-0.58, 1.12)	0.15 (-0.49, 0.19)	0.19 (-0.41, 0.34)	0.38
Sildenafil 50 mg, Tadalafil 5 mg	-0.37 (-1.22, 0.46)	-0.68 (-1.19, -0.21)	-0.60 (-0.99, -0.19)	0.49
Sildenafil 50 mg, Vardenafil 10 mg	-0.37 (-1.22, 0.46)	0.08 (-0.27, 0.41)	0.05 (-0.29, 0.41)	1
Tadalafil 10 mg, Tadalafil 20 mg	-0.05 (-0.45, 0.35)	0.36 (0.11, 1.21)	0.25 (-0.14, 0.50)	0.06
Tadalafil 10 mg, Tadalafil 2.5 mg	-0.45 (-1.34, 0.35)	-0.96 (-1.92, 0.05)	-0.59 (-1.23, 0.09)	0.42
Tadalafil 10 mg, Tadalafil 5 mg	-0.36 (-0.80, 0.15)	-0.12 (-0.72, 0.36)	-0.26 (-0.69, 0.18)	0.59
Tadalafil 20 mg, Tadalafil 2.5 mg	-0.54 (-1.42, 0.19)	-1.08 (-2.13, -0.22)	-0.83 (-1.43, -0.19)	0.34
Tadalafil 20 mg, Tadalafil 5 mg	-0.53 (-1.12, 0.04)	-0.45 (-1.00, 0.09)	-0.49 (-0.88, -0.11)	0.82
Tadalafil 20 mg, Vardenafil 20 mg	0.53 (-0.24, 1.10)	0.40 (-0.04, 0.84)	0.39 (-0.06, 0.86)	0.94

Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg	0.25 (-0.06, 0.55)	0.50 (-0.25, 0.86)	0.25 (-0.04, 0.55)	0.53
---------------------------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	------

21. DIAGRAMA DA REDE DE SEGURANÇA CONSIDERANDO A OCORRÊNCIA DE CEFALEIA PARA OS iPDE5 EM DIFERENTES DOSAGENS



NOTA: cada nó representa uma intervenção. A espessura das linhas é proporcional ao número de estudos para cada par de comparação. A: avanafila 50 mg; B: avanafila 100 mg; C: avanafila 200 mg; D: vardenafila 5 mg; E: vardenafila 10 mg; F: vardenafila 20 mg; G: sildenafil 50 mg; H: sildenafil 100 mg; I: tadalafila 20 mg; J: tadalafila 10 mg; K: tadalafila 2,5 mg; L: tadalafila 5 mg; M: sildenafil 25 mg; N: lodenafila 40 mg; O: lodenafila 80 mg; P: udenafila 75 mg; Q: udenafila 50 mg; R: udenafila 200 mg; S: udenafila 100 mg; T: mirodenafila 150 mg; U: mirodenafila 50 mg; V: mirodenafila 100 mg; X: placebo.

22. LISTA DE ESTUDOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE EM REDE DE SEGURANÇA – CONGESTÃO NASAL

Study ID	Group allocation	Blinding	Study size	Investigational drugs
Bai WJ, 2015	Randomized	Open	748	Tadalafil 20 mg, Sildenafil 100 mg
Becher, 2002	Randomized	Double blind	143	Sildenafil 50 mg, Placebo
Benard F, 2010	Randomized	Double blind	162	Sildenafil 50 mg, Placebo
Carson, 2004	Randomized	Double blind	463	Vardenafil 10 mg, Placebo
Cavallini, 2005	Randomized	Double blind	73	Sildenafil 100 mg, Placebo
Choi, 2003	Randomized	Double blind	133	Sildenafil 50 mg, Placebo
Chung JH, 2013	Randomized	Double blind	134	Mirodenafil 50 mg, Placebo
DeBusk, 2004	Randomized	Double blind	151	Sildenafil 50 mg, Placebo
Fisher, 2005	Randomized	Double blind	229	Vardenafil 10 mg, Placebo
Gittelman M, 2010	Randomized	Double blind	327	Vardenafil 10 mg, Placebo
Goldstein I, 2012 (a)	Randomized	Double blind	375	Avanafil 200 mg, Avanafil 100 mg, Placebo
Goldstein I, 2012 (b)	Randomized	Double blind	622	Avanafil 50 mg, Avanafil 200 mg, Avanafil 100 mg, Placebo
Govier, 2003	Randomized	Double blind	215	Tadalafil 20 mg, Sildenafil 50 mg
Hellstrom WJ, 2015	Randomized	Double blind	414	Avanafil 200 mg, Avanafil 100 mg, Placebo
Incrocci, 2001	Randomized	Unknown	60	Sildenafil 50 mg, Placebo
Incrocci, 2003	Randomized	Unknown	60	Sildenafil 50 mg, Placebo
Incrocci, 2006	Randomized	Double blind	120	Tadalafil 20 mg, Placebo
Ishii, 2006	Randomized	Double blind	790	Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg, Placebo
Loran OB, 2009	Randomized	Double blind	288	Sildenafil 100 mg, Sildenafil 50 mg, Placebo
Martin-Morales A, 2011	Randomized	Double blind	313	Vardenafil 10 mg, Placebo
Montorsi, 2004	Randomized	Double blind	303	Tadalafil 20 mg, Placebo
Mulhall JP, 2013	Randomized	Double blind	286	Avanafil 200 mg, Avanafil 100 mg, Placebo
Nurnberg, 2003	Randomized	Double blind	90	Sildenafil 50 mg, Placebo
Paick, 2008 (c)	Randomized	Double blind	167	Udenafil 100 mg, Udenafil 200 mg, Placebo
Park HJ, 2010 (b)	Randomized	Double blind	103	Udenafil 100 mg, Placebo
Pickering, 2004	Randomized	Double blind	568	Sildenafil 50 mg, Placebo
Rajfer, 2007	Randomized	Double blind	287	Tadalafil 5 mg, Tadalafil 2.5 mg, Placebo
Ralph, 2007	Randomized	Double blind	611	Vardenafil 10 mg, Placebo
Rubio-Aurioles E, 2009	Randomized	Double blind	316	Tadalafil 5 mg, Placebo
Rubio-Aurioles E, 2011	Randomized	Open	1053	Tadalafil 20 mg, Sildenafil 100 mg, Tadalafil 5 mg
Safarinejad MR, 2009 (b)	Randomized	Double blind	266	Sildenafil 100 mg, Placebo
Safarinejad MR, 2010	Randomized	Double blind	231	Sildenafil 100 mg, Placebo
Skoumal, 2004	Randomized	Double blind	409	Tadalafil 20 mg, Placebo
Sperling H, 2010	Randomized	Double blind	342	Vardenafil 10 mg, Placebo
Tan HM, 2008	Randomized	Double blind	334	Vardenafil 10 mg, Placebo
Tolra, 2006	Randomized	Open	270	Vardenafil 20 mg, Sildenafil 100 mg, Tadalafil 20 mg
Valiquette L, 2008	Randomized	Double blind	449	Vardenafil 20 mg, Placebo

Watkins Bruner D, 2011	Randomized	Double blind	115	Sildenafil 50 mg, Placebo
Young, 2005 (a)	Randomized	Double blind	243	Tadalafil 20 mg, Placebo, Tadalafil 10 mg
Zhao C, 2011	Randomized	Double blind	237	Udenafil 50 mg, Udenafil 25 mg, Udenafil 75 mg, Placebo
Zhao C, 2012	Randomized	Unknown	200	Avanafil 200 mg, Avanafil 100 mg, Placebo

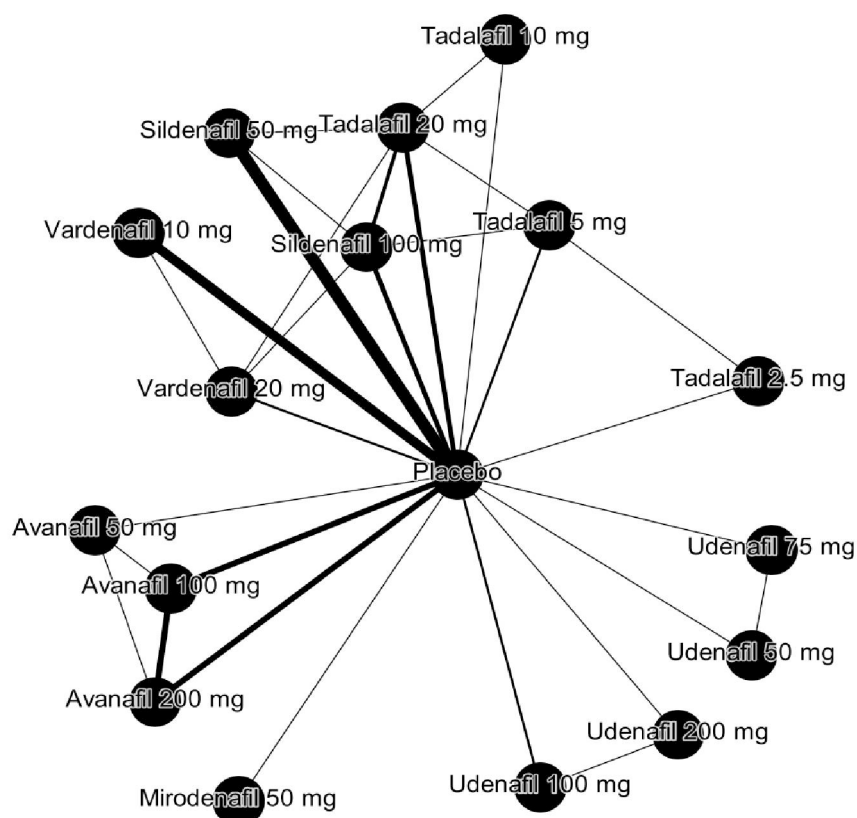
23. ANÁLISE DE CONSISTÊNCIA DA METANÁLISE EM REDE DE SEGURANÇA – CONGESTÃO NASAL

[illegible]

24. ANÁLISE DE *NODE-SPLITTING* DA METANÁLISE EM REDE DE SEGURANÇA – CONGESTÃO NASAL

Name	Direct Effect	Indirect Effect	Overall	P-Value
Placebo, Sildenafil 100 mg	1.53 (0.65, 2.57)	2.03 (0.77, 3.15)	1.64 (0.96, 2.33)	0.57
Placebo, Sildenafil 50 mg	0.89 (0.37, 1.41)	0.88 (-0.43, 2.05)	0.85 (0.37, 1.43)	0.99
Placebo, Tadalafil 20 mg	1.39 (0.45, 2.55)	1.18 (0.31, 2.19)	1.34 (0.66, 2.03)	0.8
Placebo, Tadalafil 5 mg	1.38 (-0.04, 3.43)	1.34 (-0.21, 2.74)	1.56 (0.37, 3.10)	0.91
Placebo, Vardenafil 20 mg	2.17 (1.05, 3.17)	0.55 (-2.78, 3.00)	1.98 (0.97, 2.92)	0.26
Sildenafil 100 mg, Sildenafil 50 mg	-0.70 (-2.76, 1.44)	-0.85 (-1.66, 0.14)	-0.77 (-1.54, 0.07)	0.9
Sildenafil 100 mg, Tadalafil 20 mg	-0.26 (-1.38, 0.91)	-0.21 (-1.46, 0.86)	-0.32 (-1.07, 0.43)	0.91
Sildenafil 100 mg, Tadalafil 5 mg	-0.41 (-1.85, 0.97)	-0.17 (-1.86, 2.05)	-0.07 (-1.30, 1.31)	0.85
Sildenafil 100 mg, Vardenafil 20 mg	-0.52 (-3.62, 1.92)	0.43 (-0.83, 1.82)	0.39 (-0.83, 1.39)	0.4
Sildenafil 50 mg, Tadalafil 20 mg	0.40 (-0.79, 1.55)	0.35 (-0.77, 1.32)	0.51 (-0.30, 1.15)	0.87
Tadalafil 20 mg, Tadalafil 5 mg	0.10 (-1.30, 1.49)	-0.16 (-1.31, 1.92)	0.23 (-1.08, 1.77)	0.82
Tadalafil 20 mg, Vardenafil 20 mg	-0.62 (-4.03, 1.78)	0.76 (-0.60, 2.04)	0.70 (-0.55, 1.70)	0.32
Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg	-0.43 (-1.63, 0.71)	0.21 (-1.15, 1.76)	-0.17 (-1.11, 0.66)	0.48

25. DIAGRAMA DA REDE DE SEGURANÇA CONSIDERANDO A OCORRÊNCIA DE CONGESTÃO NASAL PARA OS iPDE5 EM DIFERENTES DOSAGENS



NOTA: cada nó representa uma intervenção. A espessura das linhas é proporcional ao número de estudos para cada par de comparação. A: avanafila 50 mg; B: avanafila 100 mg; C: avanafila 200 mg; D: vardenafila 5 mg; E: vardenafila 10 mg; F: vardenafila 20 mg; G: sildenafil 50 mg; H: sildenafil 100 mg; I: tadalafila 20 mg; J: tadalafila 10 mg; K: tadalafila 2,5 mg; L: tadalafila 5 mg; M: sildenafil 25 mg; N: lodenafila 40 mg; O: lodenafila 80 mg; P: udenafila 75 mg; Q: udenafila 50 mg; R: udenafila 200 mg; S: udenafila 100 mg; T: mirodenafila 150 mg; U: mirodenafila 50 mg; V: mirodenafila 100 mg; X: placebo.

26. LISTA DE ESTUDOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE EM REDE DE SEGURANÇA – DISTÚRBIOS VISUAIS

Study ID	Group allocation	Blinding	Study size	Investigational drugs
Becher, 2002	Randomized	Double blind	143	Sildenafil 50 mg, Placebo
Boulton, 2001	Randomized	Double blind	219	Sildenafil 50 mg, Placebo
Chen, 2001	Randomized	Double blind	236	Sildenafil 50 mg, Placebo
Choi, 2003	Randomized	Double blind	133	Sildenafil 50 mg, Placebo
DeBusk, 2004	Randomized	Double blind	151	Sildenafil 50 mg, Placebo
Glina S, 2009 (b)	Randomized	Double blind	319	Lodenafil 40 mg, Lodenafil 80 mg, Placebo
Goldstein I, 2012 (a)	Randomized	Double blind	375	Avanafil 200 mg, Avanafil 100 mg, Placebo
Goldstein, 1998	Randomized	Double blind	501	Sildenafil 25 mg, Sildenafil 100 mg, Sildenafil 50 mg, Placebo
Gomez, 2002	Randomized	Double blind	158	Sildenafil 50 mg, Placebo
Govier, 2003	Randomized	Double blind	215	Tadalafil 20 mg, Sildenafil 50 mg
Incrocci, 2001	Randomized	Unknown	60	Sildenafil 50 mg, Placebo
Incrocci, 2003	Randomized	Unknown	60	Sildenafil 50 mg, Placebo
Kongkanand, 2003	Randomized	Double blind	125	Sildenafil 50 mg, Placebo
Levinson, 2003	Randomized	Double blind	254	Sildenafil 50 mg, Placebo
Meuleman, 2001	Randomized	Double blind	315	Sildenafil 25 mg, Placebo
Moncada I, 2009	Randomized	Double blind	817	Sildenafil 50 mg, Placebo
Montorsi, 1999	Randomized	Double blind	514	Sildenafil 25 mg, Sildenafil 100 mg, Sildenafil 50 mg, Placebo
Moon KH, 2015	Randomized	Double blind	346	Udenafil 50 mg, Udenafil 75 mg, Placebo
Ng 2008	Randomized	Double blind	74	Vardenafil 10 mg, Placebo
Numberg, 2003	Randomized	Double blind	90	Sildenafil 50 mg, Placebo
Paick JS, 2009	Randomized	Double blind	158	Udenafil 100 mg, Udenafil 200 mg, Placebo
Park HJ, 2010 (a)	Randomized	Double blind	108	Mirodenafil 100 mg, Placebo
Park HJ, 2017	Randomized	Double blind	158	Avanafil 50 mg, Avanafil 200 mg, Avanafil 100 mg, Placebo
Pickering, 2004	Randomized	Double blind	568	Sildenafil 50 mg, Placebo
Safarinejad MR, 2009 (b)	Randomized	Double blind	266	Sildenafil 100 mg, Placebo
Safarinejad MR, 2010	Randomized	Double blind	231	Sildenafil 100 mg, Placebo
Seidman, 2011	Randomized	Double blind	152	Sildenafil 50 mg, Placebo
Stuckey, 2003	Randomized	Double blind	191	Sildenafil 50 mg, Placebo
Tan, 2000	Randomized	Double blind	254	Sildenafil 50 mg, Placebo
Tolra, 2006	Randomized	Open	270	Vardenafil 20 mg, Sildenafil 100 mg, Tadalafil 20 mg
Watkins Bruner D, 2011	Randomized	Double blind	115	Sildenafil 50 mg, Placebo
Young, 2002 (b)	Randomized	Double blind	195	Sildenafil 50 mg, Placebo

Zhao C, 2011	Randomized	Double blind	237	Udenafil 50 mg, Udenafil 25 mg, Udenafil 75 mg, Placebo
Zhao C, 2012	Randomized	Unknown	200	Avanafil 200 mg, Avanafil 100 mg, Placebo

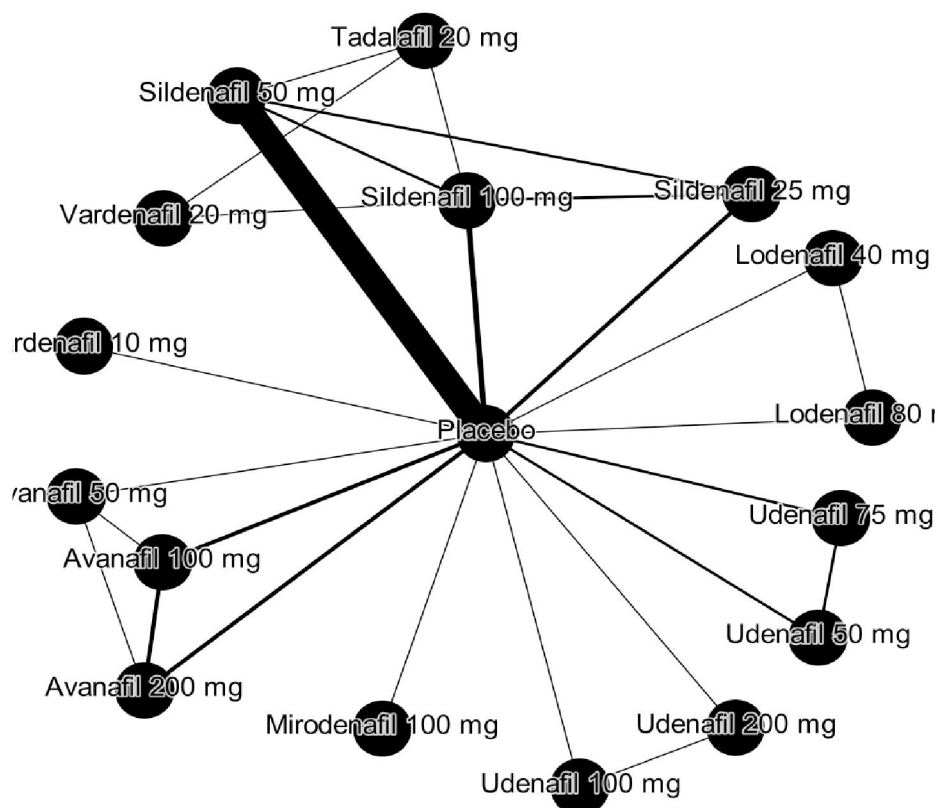
27. ANÁLISE DE CONSISTÊNCIA DA METANÁLISE EM REDE DE SEGURANÇA – DISTÚRBIOS VISUAIS

Avanafil 100 mg	0.87 (0.24, 3.38)	0.30 (0.01, 5.00)	2.08 (0.20, 97.1)	5.33 (0.62, 322)	0.61 (0.01, 22.4)	0.56 (0.12, 2.30)	<u>8.26</u> <u>(1.17, 33.8)</u>	1.23 (0.17, 5.21)	2.01 (0.43, 7.90)	3.08 (0.27, 17.32)	1.47 (0.20, 65.3)	2.49 (0.38, 97.4)	1.52 (0.08, 16.4)	3.56 (0.27, 33.3)	0.85 (0.04, 71.6)	4.23 (0.38, 30.1)
	Avanafil 200 mg	0.28 (0.01, 4.98)	3.89 (0.18, 111)	10.94 (0.56, 346)	0.80 (0.01, 22.3)	0.74 (0.14, 2.27)	<u>9.44</u> <u>(1.28, 39.8)</u>	1.25 (0.17, 5.77)	2.54 (0.44, 9.25)	3.35 (0.27, 16.77)	1.45 (0.17, 51.3)	2.53 (0.34, 75.6)	1.53 (0.08, 17.7)	3.97 (0.28, 38.7)	1.18 (0.04, 75.7)	4.50 (0.30, 29.7)
		Avanafil 50 mg	15.18 (0.22, 460)	41.77 (0.60, 122)	2.12 (0.01, 122)	1.87 (0.13, 48.6)	<u>21.07</u> <u>(1.5, 691.9)</u>	3.08 (0.19, 107)	6.21 (0.42, 187)	7.42 (0.29, 365.13)	10.63 (0.22, 297)	17.79 (0.41, 537)	3.81 (0.12, 186)	9.06 (0.35, 388)	4.67 (0.10, 80.0)	10.06 (0.37, 57.0)
			Lodenafil 40 mg	3.00 (0.61, 15.7)	0.24 (0.00, 9.87)	0.25 (0.01, 1.94)	3.30 (0.09, 28.1)	0.46 (0.01, 3.81)	0.87 (0.03, 6.69)	1.07 (0.02, 12.46)	0.49 (0.01, 30.9)	0.81 (0.03, 59.2)	0.60 (0.01, 5.90)	1.58 (0.02, 15.9)	0.31 (0.01, 27.0)	1.52 (0.03, 18.5)
				Lodenafil 80 mg	0.10 (0.00, 2.88)	<u>0.10</u> <u>(0.00, 0.56)</u>	1.30 (0.03, 8.12)	0.18 (0.00, 1.20)	0.36 (0.01, 1.94)	0.40 (0.01, 4.11)	0.17 (0.00, 9.81)	0.30 (0.01, 16.4)	0.25 (0.00, 1.79)	0.63 (0.01, 4.98)	0.10 (0.00, 8.44)	0.55 (0.01, 6.73)
					Mirodenafil 100 mg	0.92 (0.03, 83.7)	13.60 (0.39, 98.7)	2.16 (0.05, 134)	3.29 (0.10, 258)	7.77 (0.12, 452.35)	3.02 (0.08, 681)	5.14 (0.13, 103)	3.57 (0.04, 584)	6.72 (0.11, 951)	1.71 (0.04, 39.7)	7.61 (0.17, 71.6)
						Placebo	<u>13.60</u> <u>(6.37, 26.3)</u>	2.00 (0.60, 5.37)	<u>3.57</u> <u>(2.23, 5.35)</u>	<u>4.97 (1.03,</u> <u>15.64)</u>	3.04 (0.51, 64.0)	<u>5.15</u> <u>(1.02, 105)</u>	2.62 (0.25, 20.8)	6.32 (0.85, 37.7)	1.68 (0.12, 83.5)	6.95 (0.86, 30.9)
							Sildenafil 100 mg	<u>0.16</u> <u>(0.04, 0.41)</u>	<u>0.25</u> <u>(0.13, 0.52)</u>	0.40 (0.08, 1.16)	0.24 (0.04, 5.55)	0.40 (0.07, 8.77)	0.21 (0.02, 1.60)	0.49 (0.06, 3.85)	0.13 (0.01, 8.06)	0.55 (0.08, 2.22)
								Sildenafil 25 mg	1.72 (0.66, 5.92)	3.00 (0.34, 11.47)	1.74 (0.23, 42.3)	2.83 (0.42, 66.9)	1.48 (0.12, 14.4)	3.08 (0.38, 32.5)	0.86 (0.07, 59.1)	3.54 (0.38, 21.4)
									Sildenafil 50 mg	1.44 (0.29, 4.57)	0.89 (0.15, 20.8)	1.49 (0.28, 34.4)	0.78 (0.07, 6.50)	1.85 (0.23, 13.1)	0.46 (0.04, 25.7)	2.02 (0.27, 9.16)
										Tadalafil 20 mg	0.74 (0.06, 21.4)	1.26 (0.13, 32.6)	0.47 (0.04, 6.31)	0.88 (0.12, 13.5)	0.37 (0.03, 25.9)	1.14 (0.16, 9.42)
											Udenafil 100 mg	2.17 (0.38, 8.80)	0.76 (0.01, 9.30)	1.79 (0.04, 21.8)	1.05 (0.02, 35.2)	1.94 (0.04, 19.2)
												Udenafil 200 mg	0.43 (0.01, 5.39)	1.08 (0.03, 13.0)	0.46 (0.01, 16.0)	1.17 (0.03, 11.8)
													Udenafil 50 mg	2.15 (0.59, 11.8)	0.77 (0.02, 74.9)	2.11 (0.14, 43.0)
														Udenafil 75 mg	0.29 (0.01, 24.8)	1.14 (0.07, 14.0)
															Vardenafil 10 mg	3.77 (0.03, 46.8)

28. ANÁLISE DE *NODE-SPLITTING* DA METANÁLISE EM REDE DE SEGURANÇA – DISTÚRBIOS VISUAIS

Name	Direct Effect	Indirect Effect	Overall	P-Value
Placebo, Sildenafil 100 mg	2.66 (1.87, 3.56)	0.84 (-3.17, 3.83)	2.61 (1.85, 3.27)	0.26
Placebo, Sildenafil 50 mg	1.23 (0.78, 1.61)	2.37 (-0.21, 6.52)	1.27 (0.80, 1.68)	0.4
Sildenafil 100 mg, Sildenafil 25 mg	-2.35 (-3.61, -1.14)	-1.46 (-3.71, 1.59)	-1.85 (-3.12, -0.90)	0.58
Sildenafil 100 mg, Sildenafil 50 mg	-1.31 (-2.40, -0.44)	-1.25 (-2.27, -0.33)	-1.37 (-2.03, -0.65)	0.99
Sildenafil 100 mg, Tadalafil 20 mg	-0.65 (-2.39, 1.00)	-1.90 (-4.95, 0.07)	-0.92 (-2.51, 0.15)	0.27
Sildenafil 25 mg, Sildenafil 50 mg	0.48 (-0.53, 2.31)	0.40 (-0.93, 2.10)	0.54 (-0.41, 1.78)	0.6
Sildenafil 50 mg, Tadalafil 20 mg	-0.99 (-4.79, 1.65)	0.72 (-1.11, 2.67)	0.37 (-1.23, 1.52)	0.34

29. DIAGRAMA DA REDE DE SEGURANÇA CONSIDERANDO A OCORRÊNCIA DE DISTÚRBIOS VISUAIS PARA OS IPDE5 EM DIFERENTES DOSAGENS



NOTA: cada nó representa uma intervenção. A espessura das linhas é proporcional ao número de estudos para cada par de comparação. A: avanafila 50 mg; B: avanafila 100 mg; C: avanafila 200 mg; D: vardenafila 5 mg; E: vardenafila 10 mg; F: vardenafila 20 mg; G: sildenafil 50 mg; H: sildenafil 100 mg; I: tadalafila 20 mg; J: tadalafila 10 mg; K: tadalafila 2,5 mg; L: tadalafila 5 mg; M: sildenafil 25 mg; N: lodenafila 40 mg; O: lodenafila 80 mg; P: udenafila 75 mg; Q: udenafila 50 mg; R: udenafila 200 mg; S: udenafila 100 mg; T: mirodenafila 150 mg; U: mirodenafila 50 mg; V: mirodenafila 100 mg; X: placebo.

30. LISTA DE ESTUDOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE EM REDE DE DESCONTINUAÇÃO POR EA

Study ID	Group allocation	Blinding	Study size	Investigational drugs
Albuquerque, 2005	Randomized	Unknown	120	Sildenafil 50 mg, Placebo
Benard F, 2010	Randomized	Double blind	162	Sildenafil 50 mg, Placebo
Bocchio M, 2007	Randomized	Unknown	36	Tadalafil 20 mg, Placebo
Brock, 2003 + Nehra, 2005	Randomized	Double blind	440	Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg, Placebo
Buvat J, 2013 + Hatzimouratidis K, 2014	Randomized	Open	770	Tadalafil 5 mg, Sildenafil 50 mg, Tadalafil 10 mg
Carrier, 2005	Randomized	Double blind	253	Tadalafil 20 mg, Placebo, Tadalafil 10 mg
Carson, 2004	Randomized	Double blind	463	Vardenafil 10 mg, Placebo
Carson, 2005	Randomized	Double blind	195	Tadalafil 20 mg, Placebo
Chen, 2004	Randomized	Double blind	196	Tadalafil 20 mg, Placebo, Tadalafil 10 mg
Choi, 2003	Randomized	Double blind	133	Sildenafil 50 mg, Placebo
Chung JH, 2013	Randomized	Double blind	134	Mirodenafil 50 mg, Placebo
De Tejada, 2002	Randomized	Double blind	216	Tadalafil 20 mg, Tadalafil 10 mg, Placebo
DeBusk, 2004	Randomized	Double blind	151	Sildenafil 50 mg, Placebo
Deyoung L, 2012	Randomized	Double blind	24	Sildenafil 50 mg, Placebo
Eardley, 2004	Randomized	Double blind	220	Tadalafil 20 mg, Placebo
Egerdie RB, 2012	Randomized	Double blind	606	Tadalafil 5 mg, Tadalafil 2.5 mg, Placebo
Fisher, 2005	Randomized	Double blind	229	Vardenafil 10 mg, Placebo
Gittelman M, 2010	Randomized	Double blind	327	Vardenafil 10 mg, Placebo
Giuliano, 2007	Randomized	Double blind	186	Tadalafil 10 mg, Placebo
Goldstein I, 2012 (a)	Randomized	Double blind	375	Avanafil 200 mg, Avanafil 100 mg, Placebo
Goldstein I, 2012 (b)	Randomized	Double blind	622	Avanafil 50 mg, Avanafil 200 mg, Avanafil 100 mg, Placebo
Goldstein, 1998	Randomized	Double blind	501	Sildenafil 25 mg, Sildenafil 100 mg, Sildenafil 50 mg, Placebo
Goldstein, 2003	Randomized	Double blind	452	Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg, Placebo
Govier, 2003	Randomized	Double blind	215	Tadalafil 20 mg, Sildenafil 50 mg
Guo, 2006	Randomized	Double blind	367	Tadalafil 20 mg, Tadalafil 10 mg, Placebo
Harrington C, 2010	Randomized	Double blind	66	Sildenafil 50 mg, Placebo
Hartmann, 1999	Randomized	Double blind	315	Sildenafil 25 mg, Placebo
Hatzichristou, 2004	Randomized	Single blind	323	Vardenafil 10 mg, Placebo
Hatzichristou, 2005	Randomized	Open	323	Vardenafil 10 mg, Placebo
Hatzichristou, 2008	Randomized	Double blind	298	Tadalafil 5 mg, Tadalafil 2.5 mg, Placebo
Hellstrom WJ, 2015	Randomized	Double blind	414	Avanafil 200 mg, Avanafil 100 mg, Placebo
Hellstrom, 2002	Randomized	Double blind	805	Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg, Vardenafil 5 mg, Placebo
Hellstrom, 2003	Randomized	Double blind	805	Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg, Vardenafil 5 mg, Placebo
Hussain, 2001	Randomized	Unknown	30	Sildenafil 50 mg, Placebo
Ishii, 2006	Randomized	Double blind	790	Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg, Placebo

Study ID	Group allocation	Blinding	Study size	Investigational drugs
Levinson, 2003	Randomized	Double blind	254	Sildenafil 50 mg, Placebo
Martin-Morales A, 2014	Randomized	Double blind	127	Vardenafil 10 mg, Placebo
McMahon, 2005	Randomized	Double blind	140	Tadalafil 20 mg, Placebo
Meuleman, 2001	Randomized	Double blind	315	Sildenafil 25 mg, Placebo
Moncada I, 2009	Randomized	Double blind	817	Sildenafil 50 mg, Placebo
Montorsi F, 2011	Randomized	Double blind	215	Tadalafil 5 mg, Placebo
Montorsi F, 2014	Randomized	Double blind	422	Tadalafil 20 mg, Tadalafil 5 mg, Placebo
Montorsi, 1999	Randomized	Double blind	514	Sildenafil 25 mg, Sildenafil 100 mg, Sildenafil 50 mg, Placebo
Montorsi, 2004	Randomized	Double blind	303	Tadalafil 20 mg, Placebo
Montorsi, 2004 (b)	Randomized	Double blind	732	Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg, Placebo
Montorsi, 2008	Randomized	Double blind	628	Vardenafil 10 mg, Vardenafil, Placebo
Mulhall JP, 2013	Randomized	Double blind	286	Avanafil 200 mg, Avanafil 100 mg, Placebo
Nagao, 2004	Randomized	Double blind	283	Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg, Vardenafil 5 mg, Placebo
Nunes LV, 2013	Randomized	Double blind	50	Lodenafil 80 mg, Placebo
Numberg, 2003	Randomized	Double blind	90	Sildenafil 50 mg, Placebo
Ortac M, 2013	Randomized	Double blind	118	Udenafil 100 mg, Placebo
Padma-Nathan, 2003	Randomized	Double blind	228	Sildenafil 100 mg, Placebo
Paick JS, 2009	Randomized	Double blind	158	Udenafil 100 mg, Udenafil 200 mg, Placebo
Paick, 2008 (a)	Randomized	Double blind	223	Mirodenafil 100 mg, Mirodenafil 50 mg, Placebo
Paick, 2008 (b)	Randomized	Double blind	119	Mirodenafil 100 mg, Mirodenafil 50 mg, Mirodenafil 150 mg, Placebo
Paick, 2008 (c)	Randomized	Double blind	167	Udenafil 100 mg, Udenafil 200 mg, Placebo
Park SY, 2015	Randomized	Double blind	73	Udenafil 50 mg, Placebo
Pickering, 2004	Randomized	Double blind	568	Sildenafil 50 mg, Placebo
Porst H, 2011	Randomized	Double blind	325	Tadalafil 5 mg, Placebo
Porst H, 2012	Randomized	Double blind	215	Tadalafil 5 mg, Placebo
Porst, 2001	Randomized	Double blind	573	Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg, Vardenafil 5 mg, Placebo
Porst, 2003	Randomized	Double blind	348	Tadalafil 20 mg, Placebo
Porst, 2006 (a)	Randomized	Double blind	268	Tadalafil 5 mg, Tadalafil 10 mg, Placebo
Rajfer, 2007	Randomized	Double blind	287	Tadalafil 5 mg, Tadalafil 2.5 mg, Placebo
Ralph, 2007	Randomized	Double blind	611	Vardenafil 10 mg, Placebo
Roehrborn, 2008	Randomized	Double blind	1054	Tadalafil 20 mg, Tadalafil 5 mg, Tadalafil 2.5 mg, Tadalafil 10 mg, Placebo
Rosen, 2004	Randomized	Double blind	223	Tadalafil 20 mg, Placebo, Tadalafil 10 mg
Rosenberg MT, 2009	Randomized	Double blind	318	Vardenafil 10 mg, Placebo
Rubio-Aurioles E, 2009	Randomized	Double blind	316	Tadalafil 5 mg, Placebo
Safarinejad MR, 2009 (b)	Randomized	Double blind	266	Sildenafil 100 mg, Placebo
Safarinejad MR, 2010	Randomized	Double blind	231	Sildenafil 100 mg, Placebo
Safarinejad, 2004	Randomized	Double blind	282	Sildenafil 100 mg, Placebo
Schneider T, 2011	Randomized	Double blind	144	Vardenafil 10 mg, Placebo

Study ID	Group allocation	Blinding	Study size	Investigational drugs
Seftel A, 2011	Randomized	Double blind	198	Tadalafil 5 mg, Tadalafil 2.5 mg, Placebo
Seftel, 2004	Randomized	Double blind	207	Tadalafil 20 mg, Placebo
Skoumal, 2004	Randomized	Double blind	409	Tadalafil 20 mg, Placebo
Sperling H, 2010	Randomized	Double blind	342	Vardenafil 10 mg, Placebo
Stuckey, 2003	Randomized	Double blind	191	Sildenafil 50 mg, Placebo
Tan HM, 2008	Randomized	Double blind	334	Vardenafil 10 mg, Placebo
Young, 1999	Randomized	Double blind	329	Sildenafil 50 mg, Placebo
Zhao C, 2011	Randomized	Double blind	237	Udenafil 50 mg, Udenafil 25 mg, Udenafil 75 mg, Placebo
Zhao C, 2012	Randomized	Unknown	200	Avanafil 200 mg, Avanafil 100 mg, Placebo

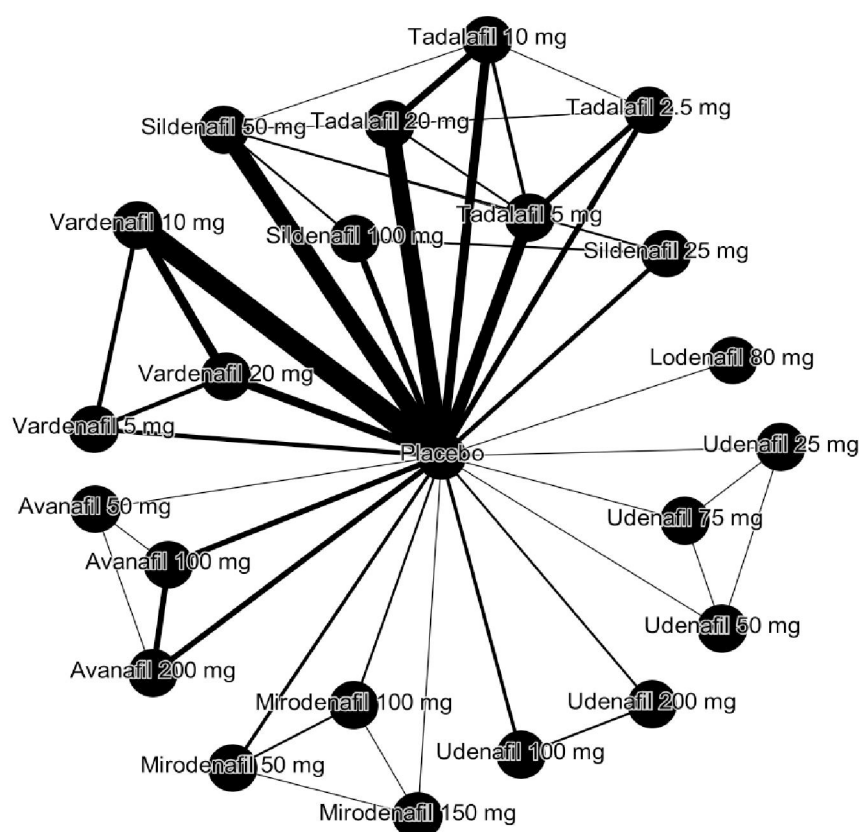
31. ANÁLISE DE CONSISTÊNCIA DA METANÁLISE EM REDE DE DESCONTINUAÇÃO POR EA

Avanafil 100 mg	1.03 (0.47, 2.15)	0.45 (0.09, 1.76)	0.50 (0.02, 13.6)	0.51 (0.03, 4.19)	0.55 (0.01, 12.6)	1.21 (0.24, 7.65)	0.53 (0.23, 1.22)	<u>3.42</u> <u>(1.08, 10.4)</u>	1.10 (0.27, 3.67)	0.87 (0.34, 2.34)	0.87 (0.33, 2.42)	0.60 (0.21, 1.72)	0.97 (0.36, 2.57)	0.86 (0.34, 2.29)	0.74 (0.10, 5.42)	2.01 (0.33, 13.3)	0.18 (0.00, 2.91)	0.72 (0.12, 5.83)	0.18 (0.01, 2.59)	0.84 (0.32, 2.19)	1.80 (0.64, 4.82)	1.01 (0.34, 3.09)								
	Avanafil 200 mg	0.45 (0.08, 1.74)	0.46 (0.02, 13.4)	0.48 (0.03, 3.87)	0.55 (0.01, 11.2)	1.22 (0.25, 7.62)	0.51 (0.23, 1.31)	<u>3.26</u> <u>(1.08, 11.0)</u>	1.09 (0.24, 3.67)	0.86 (0.33, 2.42)	0.86 (0.33, 2.63)	0.58 (0.20, 1.74)	0.92 (0.37, 2.65)	0.83 (0.33, 2.43)	0.74 (0.11, 7.02)	1.90 (0.33, 14.5)	0.18 (0.00, 2.67)	0.70 (0.12, 5.45)	0.17 (0.01, 2.56)	0.82 (0.31, 2.13)	1.73 (0.65, 4.88)	0.97 (0.34, 3.02)								
	Avanafil 50 mg	1.16 (0.04, 36.1)	1.13 (0.04, 16.6)	1.14 (0.02, 46.4)	1.18 (0.04, 16.6)	2.59 (0.37, 28.3)	1.19 (0.27, 5.84)	<u>7.59</u> <u>(1.40, 46.5)</u>	2.43 (0.42, 15.0)	1.97 (0.42, 10.8)	1.95 (0.41, 11.93)	1.33 (0.28, 7.64)	2.19 (0.44, 11.8)	1.92 (0.42, 10.8)	1.63 (0.15, 19.0)	4.57 (0.47, 50.2)	0.40 (0.01, 8.28)	1.61 (0.19, 18.5)	0.41 (0.01, 7.60)	1.88 (0.41, 10.4)	4.03 (0.87, 21.6)	2.28 (0.43, 13.8)								
			Lodenafil 80 mg	0.95 (0.02, 46.3)	0.88 (0.01, 113)	2.33 (0.07, 99.1)	1.06 (0.04, 22.9)	6.76 (0.25, 160)	2.09 (0.08, 53.4)	1.74 (0.06, 36.7)	1.81 (0.06, 42.22)	1.24 (0.04, 26.8)	1.93 (0.07, 42.5)	1.70 (0.06, 37.3)	1.44 (0.03, 71.8)	4.22 (0.10, 129)	0.32 (0.00, 17.6)	1.39 (0.04, 53.2)	0.32 (0.00, 24.6)	1.70 (0.06, 33.1)	3.76 (0.13, 74.0)	2.08 (0.08, 39.2)								
				Mirodenafil 1100 mg	1.18 (0.03, 17.0)	2.47 (0.38, 32.6)	1.03 (0.17, 16.7)	6.99 (0.85, 108)	2.09 (0.22, 42.2)	1.79 (0.25, 28.2)	1.74 (0.27, 28.31)	1.20 (0.17, 18.4)	1.90 (0.31, 29.5)	1.73 (0.28, 27.4)	1.27 (0.12, 52.8)	4.02 (0.38, 170)	0.35 (0.01, 12.2)	1.52 (0.11, 43.0)	0.34 (0.01, 18.8)	1.62 (0.27, 26.5)	3.52 (0.48, 63.3)	1.97 (0.26, 40.8)								
					Mirodenafil 1150 mg	2.08 (0.18, 139)	0.96 (0.05, 64.9)	6.32 (0.29, 405)	1.98 (0.08, 138)	1.64 (0.08, 99.8)	1.59 (0.08, 86.28)	1.09 (0.05, 66.7)	1.70 (0.09, 109)	1.59 (0.08, 87.5)	1.27 (0.04, 131)	3.33 (0.12, 342)	0.35 (0.00, 41.6)	1.49 (0.04, 134)	0.26 (0.01, 55.7)	1.51 (0.07, 114)	3.14 (0.15, 246)	1.80 (0.08, 137)								
						Mirodenafil 150 mg	0.45 (0.08, 1.69)	2.93 (0.46, 12.6)	0.88 (0.13, 4.17)	0.76 (0.13, 3.01)	0.77 (0.13, 3.16)	0.53 (0.08, 2.02)	0.81 (0.15, 3.26)	0.74 (0.13, 3.03)	0.63 (0.05, 5.27)	1.73 (0.18, 13.4)	0.63 (0.00, 2.95)	0.74 (0.07, 6.07)	0.15 (0.01, 2.68)	0.61 (0.12, 2.76)	0.72 (0.25, 6.01)	0.85 (0.13, 3.80)								
							Placebo	2.06 <u>(2.92, 15.0)</u>	2.06 <u>(1.66, 2.66)</u>	1.64 <u>(1.03, 2.66)</u>	1.69 (0.94, 2.91)	1.13 (0.59, 2.13)	<u>1.81</u> <u>(1.13, 2.93)</u>	1.64 (1.00, 2.62)	1.35 (0.26, 7.15)	3.81 (0.80, 20.2)	0.31 (0.01, 4.68)	1.39 (0.28, 9.96)	0.35 (0.01, 4.68)	<u>1.58</u> <u>(1.08, 2.33)</u>	1.91 <u>(1.98, 5.62)</u>	1.91 (0.93, 3.80)								
								Sildenafil 100 mg	<u>0.32</u> <u>(0.09, 0.99)</u>	<u>0.26</u> <u>(0.11, 0.61)</u>	<u>0.26 (0.10, 0.66)</u>	<u>0.18</u> <u>(0.06, 0.45)</u>	<u>0.29</u> <u>(0.12, 0.68)</u>	<u>0.26</u> <u>(0.10, 0.61)</u>	0.22 (0.03, 1.24)	0.60 (0.10, 3.92)	<u>0.05</u> <u>(0.00, 0.80)</u>	0.21 (0.04, 1.70)	0.09 (0.00, 1.01)	<u>0.25</u> <u>(0.10, 0.57)</u>	0.52 (0.20, 1.31)	<u>0.30</u> <u>(0.10, 0.81)</u>								
									Sildenafil 25 mg	0.82 (0.31, 2.53)	0.80 (0.30, 2.99)	0.54 (0.18, 2.03)	0.86 (0.33, 3.11)	0.78 (0.29, 2.89)	0.72 (0.09, 5.04)	1.86 (0.31, 13.3)	0.16 (0.00, 2.73)	0.69 (0.11, 5.63)	0.17 (0.00, 2.47)	0.77 (0.30, 2.64)	1.64 (0.58, 5.94)	0.91 (0.31, 3.46)								
										Sildenafil 50 mg	0.99 (0.52, 1.99)	0.67 (0.32, 1.43)	1.10 (0.58, 2.06)	0.96 (0.54, 1.82)	0.82 (0.44, 4.28)	2.27 (0.44, 13.5)	0.19 (0.00, 3.04)	0.82 (0.15, 5.88)	0.20 (0.01, 2.95)	0.95 (0.52, 1.77)	2.03 (0.97, 4.06)	1.13 (0.49, 2.75)								
											Tadalafil 10 mg	0.68 (0.32, 1.40)	1.08 (0.62, 1.92)	0.97 (0.56, 1.68)	0.81 (0.44, 4.49)	2.32 (0.43, 12.9)	0.19 (0.00, 3.00)	0.81 (0.15, 6.21)	0.19 (0.01, 3.06)	0.94 (0.49, 1.94)	2.03 (0.92, 4.42)	1.14 (0.47, 2.62)								
												Tadalafil 2.5 mg	1.42 (0.80, 3.21)	1.21 (0.79, 2.85)	1.39 (0.21, 7.60)	0.28 (0.63, 18.3)	0.28 (0.01, 4.18)	1.18 (0.21, 8.06)	0.28 (0.01, 4.41)	1.39 (0.67, 2.99)	1.71 <u>(1.32, 6.97)</u>	1.71 (0.64, 4.13)								
														Tadalafil 20 mg	0.90 (0.52, 1.54)	0.75 (0.40, 11.1)	0.75 (0.00, 2.56)	0.75 (0.14, 5.44)	0.75 (0.01, 2.73)	0.75 (0.48, 1.62)	1.04 (0.90, 3.71)	1.04 (0.45, 2.37)								
															Tadalafil 5 mg	0.81 (0.15, 4.46)	0.19 (0.45, 12.2)	0.82 (0.00, 2.85)	0.82 (0.15, 6.23)	0.82 (0.01, 3.12)	0.82 (0.53, 1.79)	1.17 (1.00, 4.18)	1.17 (0.49, 2.57)							
																Udenafil 100 mg	0.22 (0.66, 12.9)	0.22 (0.00, 6.28)	0.22 (0.06, 13.7)	0.22 (0.00, 5.85)	0.22 (0.18, 6.29)	0.22 (0.44, 14.8)	1.37 (0.22, 8.32)	1.37 (0.64, 4.13)						
																	Udenafil 200 mg	0.09 (0.00, 1.98)	0.09 (0.03, 3.90)	0.09 (0.00, 1.94)	0.09 (0.08, 2.02)	0.09 (0.14, 4.42)	0.09 (0.08, 2.58)	0.49 (0.14, 4.42)	0.49 (0.08, 2.58)					
																		Udenafil 25 mg	0.91 (0.36, 323)	0.91 (0.01, 78.9)	0.91 (0.31, 2.79)	0.91 (0.65, 640)	0.91 (0.34, 343)	6.01 (0.34, 343)	6.01 (0.34, 343)					
																			Udenafil 50 mg	0.25 (0.01, 2.20)	0.25 (0.16, 5.87)	0.25 (0.31, 13.2)	0.25 (0.16, 8.25)	0.25 (0.16, 8.25)	1.39 (0.16, 8.25)	1.39 (0.16, 8.25)				
																				Udenafil 75 mg	4.71 (0.31, 135)	4.71 (0.64, 305)	4.71 (0.34, 189)	4.71 (0.34, 189)	4.71 (0.34, 189)	5.57 (0.34, 189)	5.57 (0.34, 189)			
																					Vardenafil 10 mg	2.15 <u>(1.27, 3.40)</u>	2.15 <u>(1.27, 3.40)</u>	2.15 <u>(1.27, 3.40)</u>	2.15 <u>(1.27, 3.40)</u>	2.15 <u>(1.27, 3.40)</u>	2.15 <u>(1.27, 3.40)</u>	2.15 <u>(1.27, 3.40)</u>		
																						Vardenafil 20 mg	0.54 <u>(0.29, 0.98)</u>	0.54 <u>(0.29, 0.98)</u>	0.54 <u>(0.29, 0.98)</u>	0.54 <u>(0.29, 0.98)</u>	0.54 <u>(0.29, 0.98)</u>	0.54 <u>(0.29, 0.98)</u>	0.54 <u>(0.29, 0.98)</u>	
																							Vardenafil 5 mg	0.54 <u>(0.29, 0.98)</u>	0.54 <u>(0.29, 0.98)</u>	0.54 <u>(0.29, 0.98)</u>	0.54 <u>(0.29, 0.98)</u>	0.54 <u>(0.29, 0.98)</u>	0.54 <u>(0.29, 0.98)</u>	0.54 <u>(0.29, 0.98)</u>

32. ANÁLISE DE *NODE-SPLITTING* DA METANÁLISE EM REDE DE DESCONTINUAÇÃO POR EA

Name	Direct Effect	Indirect Effect	Overall	P-Value
Placebo, Sildenafil 50 mg	0.47 (-0.14, 0.97)	0.84 (-0.26, 1.72)	0.51 (0.03, 0.98)	0.48
Placebo, Tadalafil 10 mg	0.54 (-0.18, 1.03)	0.46 (-0.61, 1.93)	0.52 (-0.06, 1.07)	0.95
Placebo, Tadalafil 20 mg	0.58 (0.13, 1.09)	0.43 (-3.16, 4.33)	0.59 (0.12, 1.07)	0.92
Placebo, Tadalafil 5 mg	0.51 (0.05, 1.04)	0.22 (-1.13, 1.40)	0.50 (-0.00, 0.96)	0.67
Sildenafil 100 mg, Sildenafil 25 mg	-1.54 (-3.67, 0.02)	-0.91 (-2.27, 0.44)	-1.14 (-2.36, -0.01)	0.51
Sildenafil 100 mg, Sildenafil 50 mg	-1.29 (-3.22, 0.15)	-1.43 (-2.37, -0.38)	-1.33 (-2.23, -0.50)	0.92
Sildenafil 25 mg, Sildenafil 50 mg	-0.04 (-2.24, 1.41)	-0.09 (-1.26, 0.76)	-0.20 (-1.18, 0.93)	0.9
Sildenafil 50 mg, Tadalafil 10 mg	-0.30 (-1.24, 1.13)	0.00 (-0.70, 0.70)	-0.01 (-0.66, 0.69)	0.66
Sildenafil 50 mg, Tadalafil 20 mg	-0.05 (-3.42, 3.91)	0.05 (-0.58, 0.71)	0.09 (-0.54, 0.72)	0.92
Sildenafil 50 mg, Tadalafil 5 mg	-0.30 (-1.66, 0.82)	0.08 (-0.56, 0.62)	-0.04 (-0.61, 0.60)	0.54
Tadalafil 10 mg, Tadalafil 20 mg	0.19 (-0.46, 0.82)	-0.21 (-0.96, 0.65)	0.08 (-0.48, 0.65)	0.4
Tadalafil 10 mg, Tadalafil 2.5 mg	-1.10 (-2.50, 0.09)	-0.02 (-0.90, 0.84)	-0.39 (-1.15, 0.33)	0.12
Tadalafil 10 mg, Tadalafil 5 mg	-0.17 (-0.90, 0.54)	0.17 (-0.58, 0.88)	-0.03 (-0.58, 0.52)	0.46
Tadalafil 20 mg, Tadalafil 2.5 mg	-1.28 (-2.94, -0.08)	-0.13 (-0.97, 0.76)	-0.48 (-1.17, 0.23)	0.11
Tadalafil 20 mg, Tadalafil 5 mg	0.21 (-0.50, 0.92)	-0.34 (-0.98, 0.31)	-0.11 (-0.65, 0.43)	0.19

33. DIAGRAMA DA REDE DE SEGURANÇA CONSIDERANDO A DESCONTINUAÇÃO POR EA DOS iPDE5 EM DIFERENTES DOSAGENS



NOTA: cada nó representa uma intervenção. A espessura das linhas é proporcional ao número de estudos para cada par de comparação. A: avanafil 50 mg; B: avanafil 100 mg; C: avanafil 200 mg; D: vardenafil 5 mg; E: vardenafil 10 mg; F: vardenafil 20 mg; G: sildenafil 50 mg; H: sildenafil 100 mg; I: tadalafil 20 mg; J: tadalafil 10 mg; K: tadalafil 2,5 mg; L: tadalafil 5 mg; M: sildenafil 25 mg; N: lodenafil 40 mg; O: lodenafil 80 mg; P: udenafil 75 mg; Q: udenafil 50 mg; R: udenafil 200 mg; S: udenafil 100 mg; T: mirodenafil 150 mg; U: mirodenafil 50 mg; V: mirodenafil 100 mg; X: placebo.

35. LISTA DE ESTUDOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE EM REDE DESCONTINUAÇÃO POR INEFICÁCIA

Study ID	Group allocation	Blinding	Study size	Investigational drugs
Albuquerque, 2005	Randomized	Unknown	120	Sildenafil 50 mg, Placebo
Brock, 2003 + Nehra, 2005	Randomized	Double blind	440	Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg, Placebo
Buvat J, 2013 + Hatzimouratidis K, 2014	Randomized	Open	770	Tadalafil 5 mg, Sildenafil 50 mg, Tadalafil 10 mg
Carrier, 2005	Randomized	Double blind	253	Tadalafil 20 mg, Placebo, Tadalafil 10 mg
Carson, 2004	Randomized	Double blind	463	Vardenafil 10 mg, Placebo
Carson, 2005	Randomized	Double blind	195	Tadalafil 20 mg, Placebo
Cavallini, 2005	Randomized	Double blind	73	Sildenafil 100 mg, Placebo
Chen, 2004	Randomized	Double blind	196	Tadalafil 20 mg, Placebo, Tadalafil 10 mg
Choi, 2003	Randomized	Double blind	133	Sildenafil 50 mg, Placebo
De Tejada, 2002	Randomized	Double blind	216	Tadalafil 20 mg, Tadalafil 10 mg, Placebo
DeBusk, 2004	Randomized	Double blind	151	Sildenafil 50 mg, Placebo
Egerdie RB, 2012	Randomized	Double blind	606	Tadalafil 5 mg, Tadalafil 2.5 mg, Placebo
Evliyaoglu Y, 2011	Randomized	Double blind	50	Tadalafil 20 mg, Placebo
Fisher, 2005	Randomized	Double blind	229	Vardenafil 10 mg, Placebo
Gittelman M, 2010	Randomized	Double blind	327	Vardenafil 10 mg, Placebo
Giuliano, 2007	Randomized	Double blind	186	Tadalafil 10 mg, Placebo
Goldstein, 1998	Randomized	Double blind	501	Sildenafil 25 mg, Sildenafil 100 mg, Sildenafil 50 mg, Placebo
Goldstein, 2003	Randomized	Double blind	452	Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg, Placebo
Govier, 2003	Randomized	Double blind	215	Tadalafil 20 mg, Sildenafil 50 mg
Harrington C, 2010	Randomized	Double blind	66	Sildenafil 50 mg, Placebo
Hartmann, 1999	Randomized	Double blind	315	Sildenafil 25 mg, Placebo
Hatzichristou, 2004	Randomized	Single blind	323	Vardenafil 10 mg, Placebo
Hatzichristou, 2005	Randomized	Open	323	Vardenafil 10 mg, Placebo
Hatzichristou, 2008	Randomized	Double blind	298	Tadalafil 5 mg, Tadalafil 2.5 mg, Placebo
Hellstrom, 2002	Randomized	Double blind	805	Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg, Vardenafil 5 mg, Placebo
Hellstrom, 2003	Randomized	Double blind	805	Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg, Vardenafil 5 mg, Placebo
Ishii, 2006	Randomized	Double blind	790	Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg, Placebo
Levinson, 2003	Randomized	Double blind	254	Sildenafil 50 mg, Placebo
Martin-Morales A, 2011	Randomized	Double blind	313	Vardenafil 10 mg, Placebo
Martin-Morales A, 2014	Randomized	Double blind	127	Vardenafil 10 mg, Placebo
McMahon, 2005	Randomized	Double blind	140	Tadalafil 20 mg, Placebo
Meuleman, 2001	Randomized	Double blind	315	Sildenafil 25 mg, Placebo
Montorsi F, 2014	Randomized	Double blind	422	Tadalafil 20 mg, Tadalafil 5 mg, Placebo
Montorsi, 2004	Randomized	Double blind	303	Tadalafil 20 mg, Placebo
Montorsi, 2004 (b)	Randomized	Double blind	732	Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg, Placebo
Montorsi, 2008	Randomized	Double blind	628	Vardenafil 10 mg, Vardenafil, Placebo
Nagao, 2004	Randomized	Double blind	283	Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg, Vardenafil 5 mg, Placebo

Study ID	Group allocation	Blinding	Study size	Investigational drugs
Nurnberg, 2003	Randomized	Double blind	90	Sildenafil 50 mg, Placebo
Olsson, 2001	Randomized	Double blind	274	Sildenafil 50 mg, Placebo
Padma-Nathan, 2003	Randomized	Double blind	228	Sildenafil 100 mg, Placebo
Paick, 2008 (a)	Randomized	Double blind	223	Mirodenafil 100 mg, Mirodenafil 50 mg, Placebo
Porst H, 2011	Randomized	Double blind	325	Tadalafil 5 mg, Placebo
Porst, 2006 (a)	Randomized	Double blind	268	Tadalafil 5 mg, Tadalafil 10 mg, Placebo
Rajfer, 2007	Randomized	Double blind	287	Tadalafil 5 mg, Tadalafil 2.5 mg, Placebo
Ralph, 2007	Randomized	Double blind	611	Vardenafil 10 mg, Placebo
Roehrborn, 2008	Randomized	Double blind	1054	Tadalafil 20 mg, Tadalafil 5 mg, Tadalafil 2.5 mg, Tadalafil 10 mg, Placebo
Safarinejad MR, 2009 (b)	Randomized	Double blind	266	Sildenafil 100 mg, Placebo
Safarinejad, 2004	Randomized	Double blind	282	Sildenafil 100 mg, Placebo
Schneider T, 2011	Randomized	Double blind	144	Vardenafil 10 mg, Placebo
Seftel, 2004	Randomized	Double blind	207	Tadalafil 20 mg, Placebo
Skoumal, 2004	Randomized	Double blind	409	Tadalafil 20 mg, Placebo
Sperling H, 2010	Randomized	Double blind	342	Vardenafil 10 mg, Placebo
Stuckey, 2003	Randomized	Double blind	191	Sildenafil 50 mg, Placebo
Tan HM, 2008	Randomized	Double blind	334	Vardenafil 10 mg, Placebo
Valiquette L, 2008	Randomized	Double blind	449	Vardenafil 20 mg, Placebo
Zhao C, 2011	Randomized	Double blind	237	Udenafil 50 mg, Udenafil 25 mg, Udenafil 75 mg, Placebo
Zhao C, 2012	Randomized	Unknown	200	Avanafil 200 mg, Avanafil 100 mg, Placebo
Zonana Farca E, 2008	Randomized	Double blind	95	Sildenafil 50 mg, Placebo

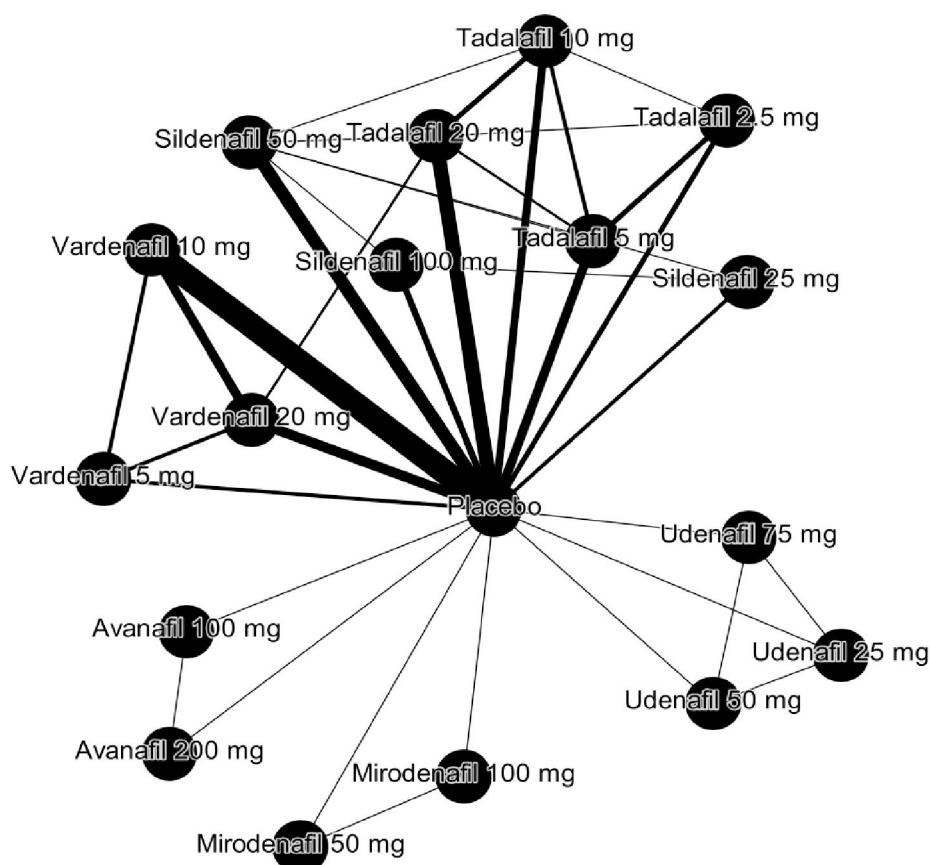
36. ANÁLISE DE CONSISTÊNCIA DA METANÁLISE EM REDE DESCONTINUAÇÃO POR INEFICÁCIA

Avanafil 100 mg	2.52 (0.13, 117)	13.24 (0.20, 274)	3.11 (0.03, 826)	2.71 (0.15, 116)	0.94 (0.04, 46.9)	0.59 (0.03, 28.3)	0.77 (0.04, 35.5)	0.79 (0.04, 37.6)	0.33 (0.01, 16.6)	0.55 (0.03, 25.8)	0.98 (0.05, 44.5)	1.18 (0.01, 119)	2.95 (0.05, 241)	1.11 (0.01, 119)	0.47 (0.02, 20.8)	0.53 (0.03, 24.3)	1.85 (0.09, 88.3)
Avanafil 200 mg		4.96 (0.10, 434)	1.16 (0.01, 125)	1.04 (0.08, 15.6)	0.35 (0.02, 6.24)	0.23 (0.01, 3.92)	0.29 (0.02, 4.58)	0.29 (0.02, 5.09)	0.12 (0.01, 2.19)	0.21 (0.01, 3.39)	0.37 (0.03, 6.29)	0.42 (0.00, 23.6)	1.06 (0.03, 45.6)	0.41 (0.01, 24.6)	0.18 (0.01, 2.71)	0.20 (0.02, 3.28)	0.71 (0.05, 12.4)
Mirodenafil 100 mg			0.25 (0.01, 3.55)	0.23 (0.01, 3.43)	0.08 (0.00, 1.34)	<u>0.05</u> (0.00, 0.87)	<u>0.06</u> (0.00, 0.98)	0.06 (0.00, 1.13)	<u>0.03</u> (0.00, 0.48)	<u>0.05</u> (0.00, 0.77)	0.08 (0.00, 1.37)	0.08 (0.00, 5.06)	0.22 (0.00, 10.2)	0.08 (0.00, 5.15)	<u>0.04</u> (0.00, 0.61)	<u>0.04</u> (0.00, 0.74)	0.15 (0.00, 2.82)
Mirodenafil 50 mg				0.93 (0.02, 39.4)	0.31 (0.01, 15.8)	0.20 (0.00, 9.76)	0.26 (0.00, 11.8)	0.26 (0.00, 12.7)	0.11 (0.00, 5.28)	0.19 (0.00, 8.83)	0.33 (0.01, 14.7)	0.37 (0.00, 45.5)	0.97 (0.01, 79.8)	0.36 (0.00, 39.5)	0.16 (0.00, 7.34)	0.18 (0.00, 8.11)	0.64 (0.01, 30.3)
Placebo					<u>0.34</u> (0.11, 0.93)	<u>0.22</u> (0.08, 0.55)	<u>0.28</u> (0.14, 0.54)	<u>0.28</u> (0.12, 0.64)	<u>0.12</u> (0.03, 0.35)	<u>0.20</u> (0.11, 0.38)	<u>0.36</u> (0.17, 0.72)	0.41 (0.01, 7.57)	1.03 (0.07, 13.5)	0.41 (0.01, 7.10)	<u>0.17</u> (0.11, 0.27)	<u>0.19</u> (0.10, 0.37)	0.68 (0.29, 1.58)
Sildenafil 100 mg						0.64 (0.17, 2.55)	0.82 (0.25, 2.91)	0.83 (0.23, 3.36)	0.35 (0.07, 1.66)	0.60 (0.18, 2.11)	1.06 (0.30, 3.81)	1.21 (0.02, 25.8)	3.10 (0.16, 47.8)	1.20 (0.03, 26.5)	0.50 (0.17, 1.65)	0.57 (0.17, 2.02)	2.00 (0.53, 7.98)
Sildenafil 25 mg							1.28 (0.40, 4.13)	1.31 (0.37, 4.60)	0.55 (0.11, 2.20)	0.93 (0.31, 2.84)	1.64 (0.50, 5.38)	1.88 (0.03, 41.7)	4.79 (0.27, 70.3)	1.85 (0.05, 37.3)	0.79 (0.28, 2.24)	0.90 (0.29, 2.83)	3.14 (0.86, 10.9)
Sildenafil 50 mg								1.01 (0.36, 2.89)	0.43 (0.10, 1.49)	0.72 (0.30, 1.79)	1.28 (0.51, 3.31)	1.46 (0.03, 31.8)	3.67 (0.23, 53.4)	1.47 (0.04, 27.6)	0.61 (0.28, 1.44)	0.69 (0.27, 1.82)	2.42 (0.82, 7.41)
Tadalafil 10 mg									0.42 (0.10, 1.65)	0.71 (0.27, 1.94)	1.27 (0.47, 3.37)	1.41 (0.03, 31.6)	3.65 (0.21, 56.2)	1.45 (0.04, 29.1)	0.61 (0.24, 1.58)	0.69 (0.24, 1.96)	2.39 (0.73, 8.01)
Tadalafil 2.5 mg										1.70 (0.49, 6.76)	2.99 (0.94, 10.9)	3.43 (0.06, 81.9)	8.70 (0.47, 153)	3.48 (0.08, 77.2)	1.43 (0.45, 5.44)	1.63 (0.46, 6.74)	<u>5.69</u> (1.42, 25.7)
Tadalafil 20 mg											1.78 (0.73, 4.36)	2.00 (0.04, 39.7)	5.12 (0.31, 70.3)	2.02 (0.05, 37.4)	0.85 (0.40, 1.88)	0.97 (0.39, 2.35)	3.38 (1.00, 9.77)
Tadalafil 5 mg												1.12 (0.02, 23.7)	2.88 (0.18, 39.8)	1.15 (0.03, 22.6)	0.48 (0.21, 1.13)	0.54 (0.21, 1.45)	1.89 (0.62, 5.80)
Udenafil 25 mg													2.49 (0.13, 110)	0.99 (0.02, 57.2)	0.42 (0.02, 22.9)	0.48 (0.02, 24.5)	1.70 (0.08, 87.4)
Udenafil 50 mg														0.40 (0.01, 7.47)	0.17 (0.01, 2.71)	0.19 (0.01, 3.25)	0.66 (0.05, 11.4)
Udenafil 75 mg															0.42 (0.02, 15.8)	0.48 (0.03, 18.8)	1.65 (0.08, 68.7)
Vardenafil 10 mg																1.14 (0.56, 2.23)	<u>3.99</u> (1.59, 9.61)

37. ANÁLISE DE *NODE-SPLITTING* DA METANÁLISE EM REDE DE DESCONTINUAÇÃO POR INEFICÁCIA

Name	Direct Effect	Indirect Effect	Overall	P-Value
Placebo, Sildenafil 50 mg	-1.13 (-1.90, -0.44)	-2.26 (-4.55, -0.27)	-1.27 (-1.98, -0.61)	0.29
Placebo, Tadalafil 10 mg	-1.47 (-2.44, -0.55)	0.21 (-2.11, 2.73)	-1.26 (-2.11, -0.44)	0.19
Placebo, Tadalafil 20 mg	-1.67 (-2.34, -1.02)	-0.29 (-3.35, 3.59)	-1.60 (-2.23, -0.98)	0.36
Placebo, Tadalafil 5 mg	-0.96 (-1.73, -0.23)	-2.25 (-5.74, 0.31)	-1.02 (-1.75, -0.32)	0.36
Sildenafil 100 mg, Sildenafil 25 mg	0.61 (-1.64, 2.79)	-0.91 (-2.40, 0.64)	-0.45 (-1.80, 0.94)	0.21
Sildenafil 100 mg, Sildenafil 50 mg	-0.09 (-2.63, 2.22)	-0.22 (-1.52, 1.12)	-0.19 (-1.40, 1.07)	0.93
Sildenafil 25 mg, Sildenafil 50 mg	-0.10 (-2.68, 2.13)	0.27 (-0.96, 1.48)	0.25 (-0.92, 1.42)	0.75
Sildenafil 50 mg, Tadalafil 10 mg	1.40 (-1.06, 4.11)	-0.28 (-1.39, 0.83)	0.01 (-1.02, 1.06)	0.2
Sildenafil 50 mg, Tadalafil 20 mg	0.78 (-2.13, 4.36)	-0.45 (-1.41, 0.51)	-0.33 (-1.21, 0.58)	0.42
Sildenafil 50 mg, Tadalafil 5 mg	-0.82 (-4.44, 1.91)	0.36 (-0.63, 1.36)	0.25 (-0.68, 1.20)	0.42
Tadalafil 10 mg, Tadalafil 20 mg	-0.07 (-1.44, 1.21)	-0.57 (-1.72, 0.54)	-0.34 (-1.32, 0.66)	0.51
Tadalafil 10 mg, Tadalafil 2.5 mg	-0.95 (-4.49, 1.55)	-0.85 (-2.46, 0.60)	-0.87 (-2.33, 0.50)	0.95
Tadalafil 10 mg, Tadalafil 5 mg	-0.10 (-1.51, 1.25)	0.46 (-0.74, 1.69)	0.24 (-0.76, 1.21)	0.49
Tadalafil 20 mg, Tadalafil 2.5 mg	-0.90 (-4.43, 1.69)	-0.51 (-2.07, 0.88)	-0.53 (-1.91, 0.71)	0.81
Tadalafil 20 mg, Tadalafil 5 mg	0.32 (-1.32, 1.87)	0.64 (-0.41, 1.69)	0.57 (-0.32, 1.47)	0.72
Vardenafil 10 mg, Vardenafil 20 mg	0.09 (-0.72, 0.86)	0.24 (-1.52, 1.96)	0.13 (-0.58, 0.80)	0.87

38. DIAGRAMA DA REDE DE SEGURANÇA CONSIDERANDO A DESCONTINUAÇÃO POR INEFICÁCIA DOS IPDE5 EM DIFERENTES DOSAGENS



NOTA: cada nó representa uma intervenção. A espessura das linhas é proporcional ao número de estudos para cada par de comparação. A: avanafil 50 mg; B: avanafil 100 mg; C: avanafil 200 mg; D: vardenafil 5 mg; E: vardenafil 10 mg; F: vardenafil 20 mg; G: sildenafil 50 mg; H: sildenafil 100 mg; I: tadalafil 20 mg; J: tadalafil 10 mg; K: tadalafil 2,5 mg; L: tadalafil 5 mg; M: sildenafil 25 mg; N: lodenafil 40 mg; O: lodenafil 80 mg; P: udenafil 75 mg; Q: udenafil 50 mg; R: udenafil 200 mg; S: udenafil 100 mg; T: mirodenafil 150 mg; U: mirodenafil 50 mg; V: mirodenafil 100 mg; X: placebo.

